E 2159

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

G76

1988 AUG 03

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE :

Redactor responsabil : prof. D. GR. CONSTANTINESCU
Redactor responsabil adjunct : prof. V. STĂNESCU
Secretari responsabili de redacție : conf. VASILICA ANTONESCU
prof. ȘT. TĂMĂȘDAN

MEMBRI :
Col. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), prof. V. CIOCÂNELEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRĂU (Iași), farm. I. CRUCEANU, prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FIRȘIROTU, farm. M. GEORGESCU, prof. I. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, prof. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, prof. D. OȚELEANU, farm. V. POPOVICI (Timișoara), farm. NICULINA POPA, conf. E. PUȘCARU, conf. N. ȚUCHEL, farm. R. VASILIEV.

1

IANUARIE — MARTIE 1988

CONTENTS

Page

General Reports

Gh. Nuță — *The antineoplastic effects of beta-carotene and of Vitamin A* (Retinole) 1

Original studies. Experimental research

V. Stroescu, Al. Brezina, Michaela Constantinidi, D. Șteflea, Șt. Cilianu, Gabriela Funieru, Viorica Tamaș, C. Leonte — *Experimental studies on the anticonvulsivant effects of three original compounds derivated from benzamide* 9

Șt. Tămășdan, Elena Cristea, Denisa Mihele, Al. Missir, Ileana Chiriță, Jana Soare — *Studies on the effects of new thioureids on certain biochemical constants. Note I* 19

Denisa Mihele, Elena Cristea, Șt. Tămășdan, Ileana Chiriță, Al. Missir, Jana Soare — *Studies on the effects of new thioureids on certain biochemical constants in the rat. Note II* 25

H. Demian, I. Simiti — *Mass spectrometry of thiazole and its derivatives* 31

I. Hăulică, M. Nechifor, Gh. Dănilă, V. Dorneanu, D. D. Brănișteanu, E. Teslaru — *Studies in the methyl-xantines series. Note V. Some pharmacodynamic properties of 2,2,2-trichloro-1-(8-thiophylinnil-hydrazino)-ethanole (TH-1506)* 37

Anișoara Hrișcu, Ursula Stănescu, A. Ionescu, Aneta Verbuță, Florica Gușetoaia — *The study of gastro-protective effects of extractive fractions from* Hyperici Herba *in experimental ulcers of rats* . . . 43

Aurelia Cristea, Liliana Drăghici, N. Petică — *Phytotherapeutical studies on haemorrhagic rectocolitis* 51

Ilona Kis, G. Racz — *The glycoside contents of sistosterole from leafs of* Xanthium spinosum, *and* X. italicum 55

Cronicle

Reports

Surveys

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 8–10, Sectorul I – Telefon 13.89.73 – 14.10.71

VOLUMUL XXXVI IANUARIE 1 MARTIE 1988

ORSZÁGOS MŰSZAKI INFORMÁCIÓS KÖZPONT ÉS KÖNYVTÁR 1883

REFERAT GENERAL

Acțiunea antineoplazică a beta-carotenului și vitaminei A (retinolului)

Gh. Nuță

Facultatea de Stomatologie și Farmacie București, Disciplina de Biochimie

Este bine cunoscut că vitamina A stimulează spermatogeneza, steroidogeneza, capacitatea imunologică, funcția vizuală, dezvoltarea și diferențierea țesuturilor epiteliale. În ultimele două decenii s-au obținut progrese importante și clarificări asupra digestiei, absorbției, transportului, rezervei, toxicității, mecanismului de acțiune (16, 25).

Studii multiple de laborator și clinice, pornite de la observații epidemiologice evidențiază strînsa corelație între riscul apariției tuturor formelor de cancer și consumul de beta-caroten și vitamină A (6, 9, 13, 26, 31). Merită să fie menționat un studiu epidemiologic în ceea ce privește efectul beta-carotenului în chimioterapia cancerului și a aspirinei în reducerea mortalității bolilor cardiovasculare, extins asupra a 21 996 medici în vîrstă de 40—80 de ani din Statele Unite. Se menționează că suplimentarea cu beta-caroten la subgrupul de medici a redus cu 30% incidența cancerelor epiteliale (12). Corelația inversă între riscul apariției cancerului uman cu valoarea retinolului și beta-carotenul alimentar consumat este bine precizată de mai mulți cercetători (18, 26, 31, 32, 34).

Este posibil ca vitamina A să inhibe procesul de inițiere al procesului cancerigen și recomandată în profilaxia apariției acestei boli (15).

Muto Y. (23) propune mai multe acțiuni care explică mecanismul antitumoral al retinolului :

1. Influențează expresia genomului prin receptorii celulari ai retinolului : *cellular retinol binding protein* (CRBP) și *cellular retinoid acid binding protein* (CRABP).

2. Restabilește legătura intracelulară prin sinteza posttranslațională a glicoproteinelor din membrane, adică sinteza monozilretinol fosfatului.

3. Restabilește lipsa de joncțiune și comunicarea intracelulară.

4. Inhibă activitatea ornitindecarboxilazei (ODC), responsabilă de generarea poliaminelor, inițiatoare a mai multor forme de cancer.

5. Imunopotențiator prin stimularea anticorpilor umorali, producerea de celule T-distrugătoare și mediator al citotoxicității.

6. Influențează expresia sau suprimarea oncogenă, adică inhibă transformarea peptidelor.

Avînd în vedere rolul deosebit al retinolului și beta-carotenului în prevenirea și chimioterapia cancerului este necesar să redăm rezultatele experimentale citate în literatura de specialitate.

1. CANCERUL EPITELIAL

Abdel-Gall și colab. (1) au studiat prevenirea tumorilor de piele, induse de către 3-metilcolantren la șoareci prin aplicarea simultană a acidului 13-cis-retinoic și palmitatului de vitamină A. Ambii compuși s-au dovedit a exercita o bună prevenire a efectului producerii chimice a papilomului și carcinomului de piele la șoarecii femelă. Acest efect a fost investigat într-o perioadă de peste 23 săptămîni. Tumorile au fost produse prin aplicări locale de 14 ori a 3-metilcolantrenului 0,3% dizolvat în acetonă.

Palmitatul de retinil în concentrație de 6 mg și acidul 13-cis-retinoic 3 mg dizolvați în 0,1 ml acetonă s-au aplicat de 10 ori fiecărui șoarece între a treia și a noua săptămînă de la începutul experimentului. S-a dovedit că ambii retinoizi inhibă dezvoltarea papiloamelor și carcinoamelor. Numărul total al tumorilor pielii la șoarecii tratați cu MCA, MCA și RP, MCA și RA este prezentat în tabelul I.

Un șoarece a decedat în a treia săptămînă, nefiind inclus în numărul din tabel.

Tumorile au fost clasificate histologic, după fiecare papilom sau carcinom al pielii. Regresia papiloamelor a fost remarcabilă la șoarecii care au primit MCA și s-a adăugat RP sau RA.

Efectul palmitatului de vitamină A asupra DPN (difosfopiridin nucleotidului) a fost urmărit asupra epidermei broaștelor normale și cu hiperplazie, indusă cu dimetilbenzantracen (2). Regresia hiperplaziei s-a produs la 42 din cele 50 de broaște supuse experimentului. Broaștele cu hiperplazie au fost injectate 8 zile cu palmitat de retinil în doze de 40 mg/kg greutate corp. Hiperplazia cutanată n-a mai fost detec-

tată după 4 săptămîni fiind comparate cu cele din grupul de control, care au fost tratate numai cu acetonă.

Epiderma hiperplazică a manifestat o diminuare a activității DPN în stratul bazal și cel cu mucus și revine la modelul din epiderma normală după tratament cu vitamina A. Studiul subliniază că activitatea acestei enzime respiratorii scade și în țesutul neoplazic.

Tabelul I

Incidența totală a tumorilor de piele la șoarecii tratați cu MCA, MCA + RP, MCA + RA

Tratament	*Nr. șoareci*	*Nr. șoarecilor cu tumori*	*Tumori (%)*	*Nr. cu P %*	*Nr. cu P + C%*	*Nr. cu C%*
MCA	19	17	89,5	9 (47,3)	3 (15,8)	5 (26,3)
MCA și RP	20	7	35,0	3 (15,0)	0 0	4 (20,0)
MCA și RA	20	6	30,0	4 (20,0)	0 0	2 (10,0)
RP	10	0	—	0 0	0 0	0 0
RA	10	0	—	0 0	0 0	0 0
Acetonă	10	0	—	0 0	0 0	0 0

(după Abdel-Gall A. M. și colab.)

Prescurtări : MCA = metilcolantren RP = retinilpamitat
RA = acid retinoic P = papilom
C = carcinom

Efectele 3-metilcolantrenului privind incidența papiloamelor/tumori din epiderma șoarecilor masculi au fost analizate și în condițiile reducerii consumului de vitamină A (5). Incidența a fost de 100% după 15 săptămîni la grupul de animale deficitare de vitamină A pe cînd la grupul de control a fost de 100% abia după 18 săptămîni. În aceste condiții, s-a determinat și activitatea următoarelor enzime : arilhidrocarbon hidroxilazei, glutation-S-transferazei și glutationului din epidermă și ficat. O scădere semnificativă se constată în activitatea glutationului din ficat și nesemnificativă a activității arilhidrocarbon hidroxilazei și glutation-S-transferazei.

Inhibiția procesului carcinogen indus chimic și fotochimic este atribuită beta-carotenului, precum și derivatului său, cantaxantina. S-a dovedit că administrarea perorală a beta-carotenului și cantaxantinei șoarecilor albi-femele, inhibă efectul carcinogenic al benzo(a)pirenului în proporție de 79% și respectiv 66%. Asemenea rezultate par a fi relevante pentru specialiștii care se ocupă cu programul de dezvoltare rațională a prevenirii cancerului la muncitorii care activează în aer liber și folosesc gudronul, binecunoscut ca fotocarcinogenic (28).

Efectele vitaminei A au fost studiate în legătură cu influența ei asupra modificărilor sintezei keratinei din celulele epiteliale normale și celulele scuamate canceroase. Expresia keratinelor 67-KDa și 40-KDa este alterată în liniile de celule scuamate canceroase din limbă și oprește considerabil diferențierea epidermei, care dobîndește sensibilitate pentru vitamina A după apariția procesului tumorigen. Cînd valoarea concentrației vitaminei A este cres-

cută în mediu sporește biosinteza keratinei 40-KDa. În schimb, cînd valoarea concentrației vitaminei A este redusă, keratina 67-KDa este sintetizată, celulele suferă o stratificare, urmînd terminarea diferențierii. Procesul modificării expresiei celor două keratine este mediat de către vitamina A (17).

Un alt mecanism prin care acționează vitamina A asupra celulelor epiteliale normale este cel de stimulare a biosintezei ARN. Tratarea culturilor celulare din epidermă, provenite de la șoarecii nou-născuți numai cu acetat de retinil (1,56 μg/ml sau 3,12 μg/ml), stimulează creșterea totală a concentrației RNA cu 40% (29).

Acțiunea antitumorală a vitaminei A se manifestă și prin inhibiția sintezei DNA urmată de inhibiția dezvoltării celulelor scuamate și bazele din carcinoamele epiteliale. Sinteza DNA în nucleii celulelor neoplazice marchează o scădere de două și trei ori după administrarea vitaminei A, interferînd cu metabolismul 3-metilcolantrenului (19).

Menționăm că o altă cauză a apariției cancerelor epiteliale este expunerea îndelungată la lumina strălucitoare a soarelui, datorită razelor ultraviolete cu lungime de undă cuprinsă între 280—320 nm. În aceste condiții, este posibil ca celulele melanocite nevi să se transforme în melanom malign cutanat. Vitamina A prezintă un efect protectiv al acestui proces, prin inhibiția promoției tumorale (3). Tumorile cutanate umane prezintă receptori liberi pentru retinol (CRBP) și pentru acidul retinoic (CRABP) prin intermediul cărora se produce acțiunea celor doi compuși.

Concentrația CRBP este prezentă în proporție de 36% în melanoame, 42% în epitelioame bazocelulare și 37% în epitelioame spinocelulare, iar CRABP este prezent mai frecvent în epitelioame.

Eficacitatea terapeutică a retinoizilor este mai crescută în epitelioame decît în melanoame (8).

Se apreciază că mai mult de 90% din populația lumii moare din cauza cancerului țesuturilor epiteliale și evoluția lor peste unul sau două decenii este în creștere (13).

2. CANCERUL MAMAR

Numeroși cercetători din domeniul științelor biomedicale au studiat patologia, factorii de risc, chimioterapia și chemoprevenirea cancerului de sîn. Sînt propuse ca ipoteze posibile valorile crescute ale prolactinei, hormonilor estrogeni și consumul de grăsimi. Este stabilit că aproximativ 5% din cancerele de sîn sînt de natură ereditară. Riscul este crescut în cazul creșterii concentrației estronei și scăderea concentrației estriolului, modulat de 16-hidroxilază.

Studii preclinice și clinice au stabilit că danazolul, administrat oral, inhibă gonadotrofinele endogene, FSH, LE și scade estradiolul plasmatic.

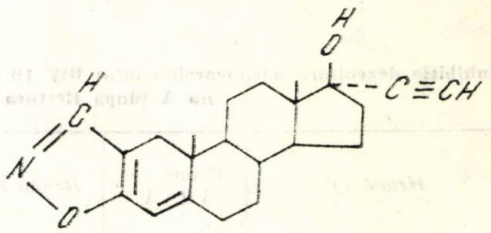
Structura chimică a danazolului este redată în fig. 1.

Are slabă activitate anabolică și nu acționează asupra hormonilor mineralocorticoizilor. Este folosit și în endometrioză și are acțiune puțin virilizantă. Prezintă activitate antifertilă.

Interes special este acordat și tratamentului cancerului mamar avansat cu tomoxifen (nolvadex) a cărui activitate se caracterizează prin monohidroxilarea grăsimilor, demetilare și mai multe căi de degradare metabolică.

Structura lui este redată în fig. 2.

Fig. 1. — 17-pregn-4-en-20-în 2,3 d-li-soxazol.



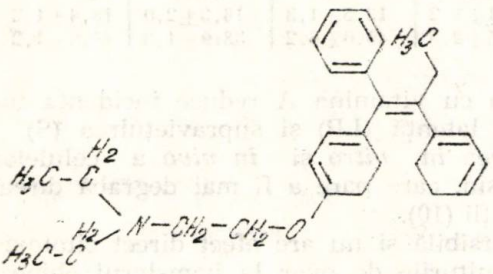


Fig. 2. — Trans-1-4-(2-dimetilaminoetoxi)fenil 1,2 difenil 1-butenă.

Este antagonist al estrogenilor și eficace în tumorile care conțin receptori estrogenici, mai ales după menopauză. Produsul a fost sintetizat și de către Institutul de oncologie din București. S-a demonstrat că vitamina A și beta-carotenul au un efect antiproliferativ (22). Hidrocarburile policiclice aromatice și consumul constant de grăsimi, constituie factori de risc pentru declanșarea cancerului mamar. S-a studiat efectul acestor doi factori de risc asupra șobolanilor femele în vîrstă de 51—53 de zile sub influența acetatului de retinil.

După 22 săptămîni de administrare intragastrică a 5 mg a 7,12-dimetilbenzantracenului (DMBA) se constată o creștere semnificativă a tumorilor într-un regim crescut în grăsimi. Regimul alimentar crescut în grăsimi, asociat sau fără acetat de retinil nu influențează semnificativ dezvoltarea tumorilor mamare. Acetatul de retinil reduce multiplicarea tumorilor cînd dieta în grăsimi este scăzută și inhibă dezvoltarea tumorilor în prezența unei diete normale în grăsimi. Retinoizii din sîngele animalelor se găsesc în principal sub formă de esteri de retinil : linoleat de retinil, palmitatoleat de retinil și stearat de retinil. Valoarea retinolului liber din sînge n-a fost semnificativ influențat după hrănire cu acetat de retinil. Concentrația esterilor de retinil este scăzută la animalele hrănite cu un conținut crescut în grăsimi și acetat de retinil în comparație cu lotul hrănit cu o dietă normală în grăsimi (4).

Inhibiția dezvoltării cancerului de sîn este dovedită în cazul inoculării de celule tumorale BW 10 232 prin suplimentarea hranei cu vitamina A. Șoareci femelă $C_{57}B_1$ în vîrstă de șapte săptămîni au fost

inoculați subcutan cu trei doze de celule tumorale (10^4, 10^5, 10^6), iar după trei zile au fost hrăniți cu două diete.

O dietă de control constituită din hrană ce conține 13 700 U.I. vitamina A/10 kg și o dietă experimentală care este suplimentată cu 150 000 U.I. kg. Examinarea s-a făcut zilnic pentru precizarea tumorilor, ziua apariției (perioada de latență) și timpul de supraviețuire. Rezultatele sînt prezentate mai jos în tabelul II.

Tabelul II

Inhibiția dezvoltării adenocarcinomului BW 10 232, prin suplimentarea hranei cu vitamina A (după Rettura G. și colab., 27)

	Hrană 10^6	*Hrană + Vit. A*	*Hrană* 10^5	*Hrană + Vit. A*	*Hrană* 10^4	*Hrană + Vit. A*
I.	20/20	20/20	14/26	8/20	17/35	7/35
L.P.	6,7±1,1	12,3±1,4	10,1±1,2	13,5±1,3	16,3±2,0	18,4±1,2
S	26,1±1,8	34,1±1,1	36,5±2,5	45,6±6,2	38,9±1,3	46,0±1,2

Se observă că suplimentarea cu vitamina A reduce incidența tumorilor (1), mărește perioada de latență (LP) și supraviețuirea (S).

Retinolul inhibă dezvoltarea *in vitro* și *in vivo* a celulelor MDA-MB-231 din carcinomul de sîn, care pare a fi mai degrabă direct prin acțiunea de mediere a imunității (10).

Acțiunea vitaminei este reversibilă și nu are efect direct citotoxic asupra dezvoltării celulelor din culturile de ovar la hamsterul chinez. Rezultatele cercetării sugerează o restricție la mijlocul fazei G_1 de progresie cînd se produce inducția ornitindecarboxilazei generatoare de poliamine cancerigene. În această fază, inhibă încorporarea timidinei, deci sinteza DNA (11).

Se pare că vitamina A inhibă apariția și dezvoltarea cancerului în faza de inițiere și promovare, dar fără efectele dorite, după apariția metastazelor mamare. Este necesar să se facă o diferențiere între efectele terapeutice ale retinolului în tratamentul cancerului mamar, înainte și după apariția menopauzei.

Cals M. J. și colab. (7) au studiat la o populație omogenă de 60 de femei afectate de un cancer de sîn cu metastaze influența administrării retinolului în doze de 300 000 U.I. la 500 000 U.I. pe zi. Rezultatele biologice preliminare consemnează o diferență semnificativă între concentrația retinolului și RBP din ser, între grupele supuse tratamentului și cele netratate, față de grupa martor. Cu toată creșterea concentrației retinolului și RBP seric se menționează că tratamentul nu prezintă același interes prognosticat în cancerul de sîn metastazat ca în cel de tip epidermoid. Continuarea cercetărilor clinice cu posologie asemănătoare în cancere de sîn cu metastaze tratate anterior cu citostatice (cis-platină, bicomicină, ciclofosfamidă, mitomicină și adriamicină) a evidențiat creșterea efectului după menopauză.

În grupa de femei la menopauză administrarea retinolului prelungește timpul de supraviețuire cu 43 de luni la 78% din această grupă, fără a fi semnalate cazuri de toxicitate grave (14).

Rezultate satisfăcătoare în tratamentul adenocarcinomului mamar la șoareci-femele s-au obținut în cazul asocierii retinolului cu dexame-

tazonă. Colagenazele și alte proteaze neutre facilitează extinderea tumorii, invazia și în consecință apariția metastazelor. Concluziile cercetării sugerează că retinolul este necesar să fie folosit în terapeutică, pentru prevenirea metastazelor, deoarece inhibă producerea colagenazelor și a altor proteaze neutre (30).

Rezultatele unor cercetări evidențiază în primul rînd că beta-carotenul inhibă procesul carcinogen chimic care produce alterarea DNA, acționînd în faza de inițiere. El poate acționa ca mediator datorită proprietăților sale antioxidante sau de eliminare a radicalilor liberi, modulînd metabolismul carcinogen și al reactanților electrofili, din celulele epiteliului mamar (20).

Pentru stabilirea diagnosticului în evoluția cancerului mamar în caz de recidivă după mastectomie și înainte de menopauză s-a propus determinarea RBP, corelată cu a hormonilor steroizi (estrona, estradiol, androstendionă, progesteronă).

Valoarea RBP se menține scăzută în timpul chimioterapiei în caz de recidivă și nu este corelată cu a hormonilor steroizi sau LH, rezultatele sugerînd ca posibilă valoarea scăzută ca diagnostic în cancerul mamar (21).

Acțiunile multiple ale retinolului și beta-carotenului care sînt recunoscute și dovedite experimental, fac posibilă folosirea lor în chemoprevenirea și chimioterapia cancerului.

BIBLIOGRAFIE

1. ABDEL-GALL A. B., WRBA H. și MOFTY EL. M. — Ex. Pathol., 1984, 25, 97—102.
2. ABDELMEGID N., ISMAIL A., SADEK I. A. — Folia Morphol. (Praha), 1985, 33, 156—158.
3. ARMSTRONG B. K., KLERK N. H. și HOLMAN C. D. — J. Natl. Cancer Inst., 1986, 77, 329—335.
4. AYLSWORTH C. F., CULLUM M. E., ZILE M. H. și WELSCH C. W. — J. Natl. Cancer. Inst., 1986, 76, 339—345.
5. BAWSAL M. K., GUPTA G. — Indian J. Exp. Biol., 1985, 23, 613—615.
6. BOLLAG W. — Lancet, 1983, 1, 860—863.
7. CALS M. J., SUCCARDI M., DESMOULINS D., PONTEZIERE C., AMOROS-LE FAY A., MIOCQUE M., GREFFT A., LIMA S., ISRALE L. — Ann. Biol. Clin., 1982, 40, 431—432.
8. DELARUE J. C., AVRIL M. F., PRADE M., PETIT J. Y. — Bull-Cancer (Paris), 1986, 73, 193—200.
9. * * * — Editorial, Br. J. Med., 1980, 281, 957—958.
10. FRAKER L. D., HALTER S. A., FORBES J. T. — Cancer Res., 1984, 44, 5 757—5 763.
11. HADDOX M. K., RUSSEL H. D. — Cancer Res., 1979, 39, 2 476—2 480.
12. HENNEKENS C. H. — J. Natl. Cancer Inst., 1984, 73, 1 473—1 476.
13. HOGAN B. — Nature, 1979, 277, 261—262.
14. ISRAEL L., HAJJI O., ALAMI-GREFFT A., DESMOULINS B., SUCCARI M., CALS M. J., MIOCQUE M., BREAU J. L., MORERE J. F. — Ann. Méd. Interne, 1985, 136, 551—554.
15. JANIK P., PRZYBYSZEWSKA M. — Pol. Tyg. Lek., 1985, 40, 21—23.
16. JARDILLIER J. C., RALLET A. — Bull. Cancer (Paris), 73, 180—192.
17. KIM K. H., SCHWARTZ F., FUCHS E. — Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1984, 81, 4 280—4 284.
18. KALATA G. — Science, 1984, 223, 1 161.
19. LUPULESCU A. — J. Natl. Cancer. Inst., 1986, 77, 149—156.
20. MANOHARAN K., BANERJEE M. R. — Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 1985, 26, 117.

21. MEHTA R. R., HART G., BEATTIE C. W., GUPTA T. K. D. — Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 1985, 26, 150.
22. MUGGIA F. M., GREENSPAN E. M. — Cancer Res., 1984, 44, 3 151—3 154.
23. MUTO Y. — Vitamins, 1983, 57, 291—299.
24. MUTO Y., MORIWAKI H. — J. Natl. Cancer Inst., 1984, 73, 1 389—1 393.
25. NUȚĂ G. — Farmacia, 1985, 33, 65—74.
26. PETO R., DOLL R., BUCKLEY J. D., SPORN M. B. — Nature, 1981, 290, 201—208.
27. RETTURA G., WOLFE E. S., SEIFTER E. — Fed. Proc., 1980, 39, part. II, 1 117.
28. SANTAMARIA L., BIANCHI A., ARNABOLDI A., ANDREONI L. — Boll. Chim. Pharm., 1980, 119, 745—748.
29. SPORN M. B., DUNLOP N. M., YUSPA S. H. — Science, 1973, 182, 722—723.
30. TAKAHASHI S., BIEMPICA L. — Cancer Res., 1985, 45, 3 311—3 321.
31. UNDERWOOD B. A. — J. Natl. Cancer Inst., 1984, 73, 1 371—1 372.
32. WALKER A. R. P. — S. Afr. Med. J., 1985, 69, 1—2.
33. WRBA H. — Exp. Pathol., 1983, 24, 83—89.
34. YOUNG V. R., NEWBERNE P. M. — Cancer, 1981, 47, 1 226—1 240.

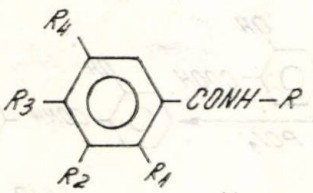
Articol intrat în redacție la 29.VI.1987.

Indicele de clasificare : 615.356.A—06 : 616—006

Cercetări experimentale privind acțiunea anticonvulsivantă a trei compuși originali, derivați de benzamidă

V. Stroescu *, Al. Brezina *, Michaela Constantinidi *, D. Șteflea *, Șt. Cilianu **, Gabriela Funieru **, Viorica Tamaș **, C. Leonte **

A fost investigate experimental 3 benzamide substituite originale, sintetizate la I.C.C.F. București și codificate : CF/P.4.2, CF/P.4.8, CF/P.5.1. (fig. 1).



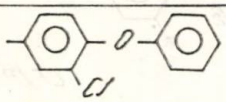
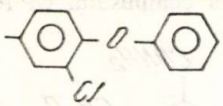
CF/P	R	R1	R2	R3	R4
4.2	$-CH_2-NH-C(=O)-OC_2H_5$	-H	-H	-Cl	-H
4.8		-OH	-H	-H	-H
5.1		-OH	-J	-H	-J

Fig. 1. — Benzamide substituite — formulă generală, structură.

Literatura de specialitate menționează substanțe active farmacodinamice, cu structuri analoage benzamidelor investigate, dintre care 3,5-diiod-3'clor-4' (p. clorfenoxi)-salicilamida (RANID), substanță utilizată în medicina veterinară, împotriva fasciolozei (1).

* I.M.F. București
** I.C.C.F. București

Sinteza compușilor CF/P.4.8 și CF/P.5.1 (2). Prin cuplarea fenolului cu 3,4-diclornitrobenzenul se formează 2-clor-4-nitrodifenil-eterul care, prin reducere, conduce la aminodifenileterul corespunzător.

Aceasta, prin cuplare cu acidul salicilic, formează 3-clor-4-fenoxisalicilamida, compusul CF/P.4.8 (fig. 2).

Prin iodurarea compusului CF/P.4.8 se obține compusului CF/P.5.1 (fig. 3).

Sinteza compusului CF/P.4.2 (3). Acidul p-clorbenzoic se transformă în clorura acidă corespunzătoare, care în prezență de amoniac formează benzamida, aceasta împreună cu formaldehida duce la N-hidroximetil-p-clorbenzamida. În urma condensării derivatului de benzamidă cu uretan se formează p-clorbenzamidometiluretanul, compusul CF/P.4.2 (fig. 4).

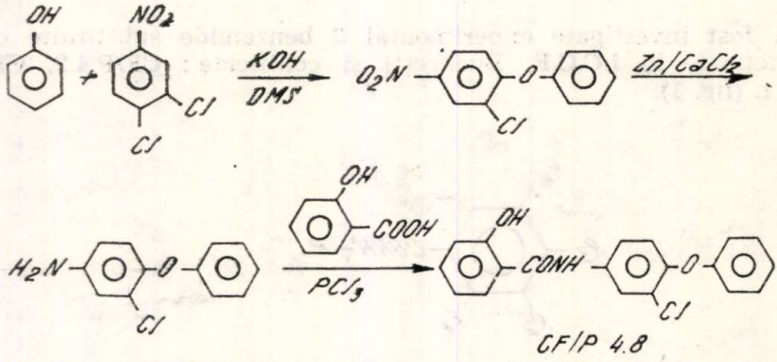


Fig. 2. — Schema de sinteză a compusului CF/P.4.8.

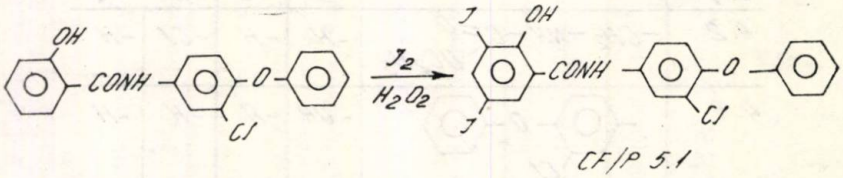


Fig. 3. — Schema de sinteză a compusului CF/P.5.1.

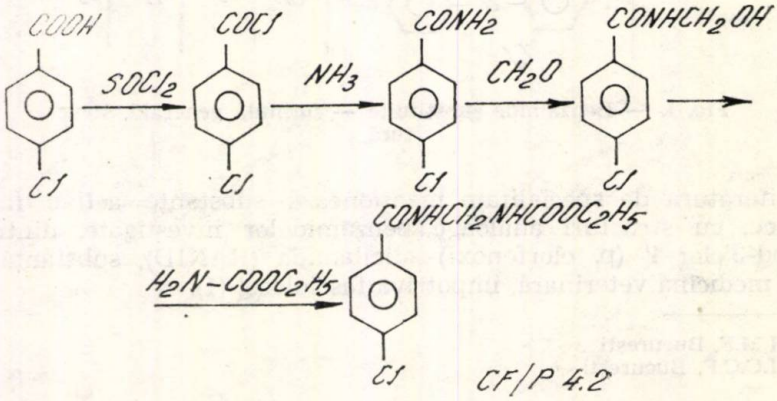


Fig. 4. — Schema de sinteză a compusului CF/P.4.2

2. STUDIU FARMACOLOGIC — MATERIAL ȘI METODE

Substanțele sintetizate au fost condiționate sub formă de suspensie apoasă (stabilizată cu C.M.C. 0,5%) și soluție uleioasă *(oleum helianthi)*. Administrarea s-a făcut pe cale orală și/sau prin injecții subcutanate, în doze de 200 și 600 mg/kgcorp, în cazul determinării profilului farmacodinamic general și 10, 30, 100 și 300 mg/kgcorp în cazul evaluării acțiunii anticonvulsivante.

Substanța CE/P.4.2. fiind insuficient solubilă în ulei, nu a fost cercetată sub formă de soluție uleioasă.

Cercetările au fost efectuate pe șoareci, în greutate medie de 20 g. uniform repartizați ca sex pe loturi și menținuți în condiții standard de hrană înainte și în timpul experimentărilor.

Animalelor din loturile martor li s-a administrat un volum echivalent din vehiculul suspensiilor, respectiv soluțiilor uleioase.

2.1. *Deteminarea profilului farmacodinamic general*

Investigarea profilului farmacodinamic general s-a efectuat urmărind o serie de efecte încadrate în trei tipuri de profile : comportamental (conștiența, dispoziția, activitatea motorie), neurologic (excitația centrală, postura, coordonarea motorie, tonus muscular, reflexe) și vegetativ (semne optice, semne secretorii) (4).

Pentru fiecare substanță s-au utilizat cîte 2 doze : 200 și 600 mg/kgcorp, administrate pe cale orală sub formă de suspensie apoasă, la loturi formate din 6 șoareci.

Observațiile au fost făcute la 2 ore și 24 de ore de la administrarea substanțelor. Concomitent s-a urmărit și toxicitatea acută, eventual efecte letale la 24 și 48 de ore de la administrarea substanțelor.

2.2. *Evaluarea acțiunii anticonvulsivante*

Cercetarea proprietăților anticonvulsivante a fost efectuată folosind 3 modele experimentale : convulsii chimice (pentetrazol), electrosoc supramaximal și electrosoc psihomotor (5, 6).

Eficacitatea a fost apreciată comparativ cu anticonvulsivante de referință : fenobarbital (i.p. administrat cu 30 minute și respectiv 24 de ore înainte de pentetrazol), pentru convulsiile pentetrazolice și electrosocul supramaximal, trimetadionă (368 mg/kgcorp i.p. administrate cu 30 de minute respectiv 24 de ore înainte de substanța convulsivantă), pentru electrosocul psihomotor.

Semnificația statistică a diferitelor rezultate între loturile tratate cu substanțele cercetate și lotul martor, respectiv cu animale netratate, a fost determinată folosind testul „*chi* pătrat" (X^2), pentru convulsiile chimice și electrosocul psihomotor și testul „t" (Student) pentru electrosocul psihomotor.

2.2.1. *Convulsiile chimice.* Convulsiile chimice au fost provocate prin injectarea subcutantă de pentetrazol, 85 mg/kgcorp.

S-a lucrat pe loturi a cîte 20 de șoareci, cărora li s-a administrat substanța convulsivantă la 2 și respectiv 24 de ore după substanța de cercetat. S-a notat numărul de șoareci care au supraviețuit din fiecare lot la 30 de minute de la administrarea pentetrazolului.

2.2.2. *Electrosocul supramaximal.* S-au aplicat șoarecilor, prin intermediul unor electrozi auriculari, cîte 10 electrosocuri repetitive, avînd

Tabelul I

Efectele substanțelor CF/P.4.2, CF/P.4.8, CF/P.5.1, comparativ cu fenobarbitalul (35 mg/kgcorp, i.p.) asupra convulsiilor pentetrazolice (85 mg/kgcorp). Cifrele redau numărul de șoareci care au supraviețuit (din lotul de 20); între paranteze este specificată valoarea X^2 (n = nesemnificativ statistic)

	Animale netratate	*Fenobarbital*	*CF/P.4.2 (mg/kgc)*				*CF/P.4.8 (mg/kgc)*				*CF/P.5.1 (mg/kgc)*			
			10	*30*	*100*	*300*	*10*	*30*	*100*	*300*	*10*	*30*	*100*	*300*
Suspensie apoasă administrată pe cale orală														
La 2 ore	5	19 (9)	5 (n)	7 (n)	8 (n)	12 (3,84)	6 (n)	8 (n)	8 (n)	11 (n)	6 (n)	7 (n)	9 (n)	12 (3,84)
La 24 ore	4	13 (6,65)	5 (n)	7 (n)	9 (n)	10 (3,84)	6 (n)	8 (n)	11 (3,84)	10 (3,84)	5 (n)	8 (n)	10 (3,84)	9 (n)
Suspensie apoasă administrată pe cale subcutanată														
La 2 ore	6	20 (9)	7 (n)	7 (n)	9 (n)	11 (n)	8 (n)	10 (n)	11 (n)	13 (3,84)	7 (n)	9 (n)	9 (n)	11 (n)
La 24 ore	5	14 (6,65)	6 (n)	7 (n)	10 (n)	12 (3,84)	6 (n)	8 (n)	9 (n)	10 (n)	7 (n)	9 (n)	10 (n)	10 (n)
Soluție uleioasă administrată pe cale subcutanată														
La 2 ore	5	19 (9)	—	—	—	—	7 (n)	9 (n)	10 (n)	11 (n)	6 (n)	8 (n)	10 (n)	10 (n)
La 24 ore	5	12 (3,84)	—	—	—	—	6 (n)	8 (n)	9 (n)	11 (n)	5 (n)	7 (n)	9 (n)	8 (n)

Tabelul II

Efectele substanțelor VF/P.4.2, CF/P.4.8, CF/P.5.1, comparativ cu fenobarbitalul (35 mg/kgcorp) asupra convulsiilor provocate prin electroșoc supramaximal. Cifrele redau numărul de șoareci care au supraviețuit (din lotul de 12); între paranteze este specificată valoarea X^2 (n = nesemnificativ statistic)

	Animale netratate	*Fenobarbital*	*CF/P.4.2 (mg/kgc)*				*CF/P.4.8 (mg/kgc)*				*CF/P.5.1 (mg/kgc)*			
			10	*30*	*100*	*300*	*10*	*30*	*100*	*300*	*10*	*30*	*100*	*300*
Suspensie apoasă administrată pe cale orală														
La 2 ore	2	12 (9)	3 (n)	4 (n)	6 (n)	8 (3,84)	4 (n)	5 (n)	7 (3,84)	7 (3,84)	4 (n)	6 (n)	6 (n)	7 (3,84)
La 24 ore	2	8 (3,84)	3 (n)	5 (n)	6 (n)	7 (3,84)	3 (n)	4 (n)	5 (n)	6 (n)	2 (n)	3 (n)	5 (n)	5 (n)
Suspensie apoasă administrată pe cale subcutanată														
La 2 ore	3	12 (9)	4 (n)	5 (n)	6 (n)	8 (n)	4 (n)	5 (n)	5 (n)	7 (n)	3 (n)	5 (n)	6 (n)	7 (n)
La 24 ore	2	8 (3,84)	4 (n)	5 (n)	6 (n)	7 (n)	3 (n)	3 (n)	5 (n)	6 (n)	3 (n)	5 (n)	6 (n)	6 (n)
Soluție uleioasă administrată pe cale subcutanată														
La 2 ore	8	12 (9)	—	—	—	—	5 (n)	6 (n)	6 (n)	6 (n)	4 (n)	6 (n)	6 (n)	5 (n)
La 24 ore	3	8 (3,84)	—	—	—	—	3 (n)	4 (n)	5 (n)	4 (n)	4 (n)	5 (n)	7 (n)	6 (n)

fiecare următoarele caracteristici : stimul rectangular cu durata de 2 msec., frecvența 200/sec., amplitudinea 150 V, durata trenului de impulsuri 0,6 sec.

Efectele substanțelor CF/P.4.2, CF/P.4.3, CF/P.5.1, comparativ cu trimetadiona (36S de reluare a comportamentului normal după electroșoc; sînt specificate

	Animale netratate	*Trimetadionă*	*CF/P. 4.2 (mg/kgc)*			
			10	*30*	*100*	*300*
						Suspensie apoasă administrată
La 2 ore	42,6±4,3	21,9±2,0 (0,001)	41,0±3,9 (n)	36,1±4,1 (n)	35,6±3,7 (n)	29,2±3,2 (0,05)
La 24 ore	38,5±4,1	23,0±2,5 (0,025)	33,7±3,9 (n)	31,2±4,1 (n)	29,3±3,3 (n)	24,6±2,9 (0,05)
						Suspensie apoasă administrată
La 2 ore	43,1±4,7	22,0±2,4 (0,001)	40,8±3,8 (n)	41,3±4,0 (n)	37,7±4,2 (n)	33,2±3,6 (n)
La 24 ore	41,6±4,2	27,9±2,5 (0,05)	37,7±3,9 (n)	38,1±3,4 (n)	33,7±4,1 (n)	29,9±3,9 (n)
						Suspensie uleioasă administrată
La 2 ore	45,1±3,9	23,7±2,5 (0,001)	—	—	—	—
La 24 ore	40,9±4,2	25,6±2,7 (0,025)	—	—	—	—

S-a lucrat pe loturi a cîte 12 șoareci, cărora li s-a aplicat electroșocul la 2 ore, respectiv 24 de ore după administrarea substanțelor de cercetat. Pentru fiecare lot s-a notat numărul de animale care au supraviețuit.

2.2.3. *Electroșocul psihomotor.* Au fost aplicate șoarecilor, prin intermediul unor electrozi auriculari, electroșocuri cu următoarele caracteristici : stimul rectangular cu durata de 1 msec., frecvența 6/sec., amplitudinea 75 V, durata trenului de impulsuri 6 sec.

S-a lucrat pe loturi a cîte 12 șoareci, cărora li s-a aplicat electroșocul la 2 ore, respectiv 24 de ore de la administrarea substanțelor de cercetat.

S-a notat, pentru fiecare animal, numărul de secunde, după electroșoc, în care acesta își reia locomoția și comportamentul normal.

3. REZULTATE ȘI DISCUȚII

Rezultate obținute. Din rezultatele obținute reiese că substanțele cercetate nu au determinat, cu mici și nesemnificative excepții, chiar la doze mari (600 mg/kgcorp), modificări ale profilului normal comportamental, neurologic și vegetativ al animalelor.

Toxicitatea acută a celor trei benzamide fiind foarte mică nu s-a putut preciza DL 50. Dozele maxime folosite — 600 mg/kgcorp nu au determinat moartea nici unui animal.

Convulsii chimice. Rezultatele sînt redate în tabelul I.

În condițiile administrării orale a suspensiilor apoase, la 2 ore de la administrare, substanțele CF/P.4.2. și CF/P.5.1 la doze de 300 mg/

Tabelul III

mg/kgc), asupra electrosocului psihomotor. Cifrele redau timpul mediu (în secunde) deviația standard și între paranteze, valoarea p (n = nesemnificativ statistic)

CF/P.4.8 (mg/kgc)				*CF/P. 5.1 (mg/kgc)*			
10	*30*	*100*	*300*	*10*	*30*	*100*	*300*
pe cale orală							
40,7±3,9 (n)	33,8±4,1 (n)	34,9±3,0 (n)	31,8±3,7 (n)	38,8±3,7 (n)	35,9±4,2 (n)	35,0±3,6 (n)	32,2±3,4 (n)
37,0±4,2 (n)	30,3±4,1 (n)	32,2±3,5 (n)	28,7±3,3 (n)	35,1±3,2 (n)	30,9±3,5 (n)	30,7±3,4 (n)	27,5±3,6 (n)
pe cale subcutanală							
37,9±4,3 (n)	36,6±3,5 (n)	34,7±4,5 (n)	35,1±3,9 (n)	39,3±3,7 (n)	37,6±4,1 (n)	33,9±4,7 (n)	26,5±3,3 (n)
40,2±3,7 (n)	38,7±3,2 (n)	32,8±3,4 (n)	35,1±3,1 (n)	39,9±4,3 (n)	36,8±3,7 (n)	32,7±4,4 (n)	31,4±4,2 (n)
pe cale subcutanală							
41,0±3,9 (n)	37,5±4,1 (n)	36,9±3,8 (n)	35,1±4,0 (n)	39,2±3,7 (n)	38,1±3,2 (n)	35,6±4,4 (n)	36,1±3,9 (n)
35,8±3,8 (n)	34,4±3,9 (n)	32,1±3,5 (n)	33,4±4,1 (n)	37,8±3,6 (n)	33,1±3,9 (n)	33,7±3,3 (n)	34,7±4,0 (n)

kgcorp realizează o protecție semnificativă statistic, față de acțiunea convulsivantă letală a pentetrazolului. La 24 de ore de la administrare substanța CF/P.4.2 în doză de 300 mg/kgcorp, CF/P.4.8. în doze de 100 și 300 mg/kgcorp și CF/P.5.1. în doză de 100 mg/kgcorp, protejează de asemenea semnificativ.

În cazul administrării subcutanate a aceleiași suspensii apoase, eficacitatea este scăzută. Astfel, la 2 ore de la administrare, numai substanțele CF/0.48 la doza de 300 mg/kgcorp, iar la 24 de ore CF/P.4.2. la 300 mg/kgcorp realizează o protecție semnificativă statistic.

Eficacitatea soluțiilor uleioase, administrate subcutanat, este mult mai redusă comparativ cu cea a suspensiilor apoase. Astfel, cele 2 substanțe administrate nu realizează protecții semnificative, cu toate că acțiunea anticonvulsivantă este prezentă.

Electrosocul supramaximal. Rezultatele sînt redate în tabelul II.

Suspensiile apoase, administrate oral, se caracterizează printr-o eficacitate remarcabilă comparativ cu administrarea subcutanată a acelorași suspensii sau a soluțiilor uleioase. Astfel, la 2 ore de la administrare, substanța CF/P.4.2, în doză de 300 mg/kgcorp, CF/P.4.8 la 100 și 300 mg/kgcorp, CF/P.5.1 la 300 mg/kgcorp, realizează protecții semnificative statistic față de lotul martor în aceleași condiții de convulsii prin electrosoc supramaximal ; în cazul administrărilor subcutanate diferențele nu sînt semnificative pe fondul prezenței acțiunii anticonvulsivante.

Electrosocul psihomotor. Rezultatele sînt redate în tabelul III.

Față de electrosocul psihomotor numai substanța CF/P.4.2, sub formă de suspensie apoasă, administrată oral, realizează la doza de 300 mg/kgcorp o diferență semnificativă statistic față de lotul martor cu animale netratate.

În condițiile administrării subcutanate a suspensiilor și mai ales a suspensiilor uleioase, efectul este mai slab, probabil datorită realizării unor forme de depozit, din care substanța activă se dizolvă și absoarbe lent, nepermițînd realizarea unor concentrații ridicate la locul de acțiune.

Cele 3 benzamide substituite originale, sintetizate și cercetate farmacologic au o acțiune anticonvulsivantă mai slabă comparativ cu fenobaritalul și trimetadiona. Efectul anticonvulsivant prezintă o selectivitate evidentă, considerînd lipsa altor acțiuni, așa cum rezultă din investigațiile profilului farmacodinamic general, ceea ce prezintă un avantaj față de anticonvulsivantele de referință menționate.

În acest sens, merită menționat faptul că substanța CF/P.4.2, care s-a dovedit cea mai activă, cuprinde în structura catenei laterale benzamidice o grupare de tip uretan.

Prezintă interes și faptul că, deși efectul anticonvulsivant a fost superior la 2 ore de la administrare, el se menține și la 24 de ore, ceea ce reprezintă o particularitate avantajoasă în perspectiva folosirii terapeutice a asemenea compuși.

Se remarcă disponibilitatea superioară a substanțelor administrate oral, probabil datorită intervenției favorabile a sucurilor digestive, care permit solubilizarea și absorbția substanțelor.

Aprofundarea cercetării relației între structura chimică și acțiunea farmacodinamică a benzamidelor investigate, ar permite proiectarea și realizarea de structuri cu acțiune anticonvulsivantă pe fondul unei selectivități a acțiunii și a unei toxicități scăzute.

CONCLUZII

Cele 3 benzamide substituite s-au dovedit eficace ca anticonvulsivante : compusul CF/P.4.2 față de toate cele trei tipuri de convulsii experimentale, iar compușii CF/P.4.8 și CF/P.5.1 față de convulsiile chimice și electrosocul supramaximal.

Eficacitatea a fost superioară pentru dozele mari, în condițiile administrării orale și evidentă îndeosebi după primele 2 ore de la administrare.

BIBLIOGRAFIE

1. * * * — Brev. R.S.R., 70174 (1978).
2. * * * — Brev. R.S.R. 70176 (1978).
3. * * * — Brev. R.S.R., 73870 (1980).
4. NEDINE J. H., STEGLER P. E. — Animal and Clinical Pharmacologic Techniques in Drug Evaluation, Yearb, Med. Publish., Chicago, 1964.
5. LAURENCE D. R., BACHARACH L. A. — Evaluation of Drug Activites : Pharmacometrics, Academic Press, Londra, New York, 1964.
6. TURNER R. A. — Screening Methods in Pharmacology, Academic Press, New York, Londra, 1965.
7. STROESCU V., GRANICI AL., BREZINA AL., MICHAELA CONSTANTINIDI, STEFLEA D., NINA LUCIA DUMITRESCU — Cercetări farmacologice privind eventualele acțiuni psihotrope și neurologice ale unor derivați organici de acid fenoxiacetic. Sesiunea Științifică Jubiliară „30 de Ani de Activitate a ICCF" (rezumatele lucrărilor), București, 1979, p. 108.

8. STROESCU V., GRANICI AL., BREZINA AL., MICHAELA CONSTANTINIDI, ȘTEFLEA D., NINA LUCIA DUMITRESCU — Sesiunea Științifică a Cadrelor Didactice, IMF-București (rezumatele comunicărilor), 5—6 XII. 1980, p. 18.
9. STROESCU V., GRANICI AL., BREZINA AL., MICHAELA CONSTANTINIDI, STEFLEA D., NINA LUCIA DUMITRESCU — Sesiunea Științifică a Cadrelor Didactice, I.M.F.-București (rezumatele comunicărilor), 5—6.XII.1980, p. 18—19.
10. STROESCU V., BREZINA AL., GRANICI AL., CILIANU ST. — Al II-lea Simpozion al Medicamentului Românesc, 21—22.IV, București, 1981.
11. STROESCU V., GRANICI AL., BREZINA AL., STEFLEA D., NINA LUCIA DUMITRESCU (IMF-București), CILIANU ȘT. (ICCF-București) — *Screening*-ul acțiunii anticonvulsivante a unor compuși originali. Sesiunea Științifică a Cadrelor Didactice, IMF-București, 1982 (rezumatele lucrărilor).
12. STROESCU V., BREZINA AL., CONSTANTINIDI MICHAELA, STEFLEA D., CILIANU ST., GABRIELA FUNIERU, VIORICA TAMAȘ, LEONTE C. — Al VIII-lea Congres Național de Farmacie (rezumatele lucrărilor), București, 10—12.IX.1984.
13. STROESCU V., BREZINA AL., MICHAELA CONSTANTINIDI, STEFLEA D., CILIANU ST., RALUCA BOZGA, VIORICA TAMAȘ, FLORENTINA CUNESCU — Cercetări experimentale privind acțiunea anticonvulsivantă a unor derivați originali de aminodifenileter. A III-a Consfătuire pe țară de farmacologie clinică cu tema „Medicamente noi" (rezumatele lucrărilor), 9—10.XI.1984, București. p. 6.
14. CILIANU ST., STROESCU V., BREZINA AL., RALUCA BOGZA, VIORICA TAMAȘ, FLORENTINA CUNESCU — Sinteze de noi derivați de difenileter cu presupusă activitate biologică. Sesiunea de comunicări științifice „35 ani de cercetare și 22 ani de producție în slujba medicamentului", organizată de Ministerul Industriei Chimice — ICCF București (rezumatele comunicărilor), 25—26.X.1984, București.

Indicele de clasificare : 615.782.543.3--012

REFERATE

INFECȚIILE OCULARE ALE NOU-NĂSCUȚILOR ASOCIATE BOLILOR TRANSMISE PE CALE SEXUALĂ, **Inger Sandström**, National Board of Health and Welfare Drug Information Committee, *Upsala*, Suedia, 1986

În general, conjunctivitele neonatale se consideră inflamațiile conjunctivei, care apar în decursul primei luni de viață. Inflamațiile pot fi produse de diverse microorganisme infecțioase, dar și de agenții chimici aplicați pe ochi la naștere, de exemplu, nitratul de argint, ce se folosește pentru profilaxia infecției oculare neonatale.

Germenii etiologici implicați în conjunctivitele asociate bolilor transmise sexual sînt : *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* și virusul *Herpes simplex* tip 1 și 2, dar la nou-născuți se mai pot detecta la nivel ocular și alte organisme potențial patogene, de exemplu, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* sau enterococi, precum și unele organisme nepatogene.

La introducerea în 1880 a terapiei ce-i poartă numele, doctorul Karl Crédé, în studiul său privind incidența oftalmiei neonatale a stabilit pentru perioada 1878—1883 un procent de 10% al conjunctivitei purulente severe la nou-născuți. Respectiva profilaxie care constă în instilarea în ochi în primele 15 minute de la naștere a unei soluții de azotat de argint (inițial 2%, în zilele noastre 1%), a realizat o mare performanță, reducîndu-se în timpul din urmă, în țările dezvoltate, oftalmia neonatală mult sub 1%.

Infecția gonococică neonatală poate îmbrăca forme diferite, de la inflamația purulentă severă a pleoapelor, cu keratoconjunctivită, uveită, artrită și meningită gravă, pînă la conjunctivită purulentă moderată.

Recomandări O.M.S. privind tratamentul oftalmiei neonatale datorate *Niesseriei gonorrhoeae* — producătoare de penicilinază, indică medicamente mai eficace. De pildă, se consideră o vindecare 100% cu Kanamicină 25 mg/kg sau Cefatoxin 1 000 mg/kg într-o singură doză, cu irigație salină la 2—4

ore, împreună cu aplicația topică de tetraciclină 1% sau eritromicină 0,5% la fiecare 4 ore timp de 7 zile.

Pentru infecțiile neonatale cu *Herpes simplex* tip 1 și 2, care în general, sînt rare (în Suedia 3:100 000) dar deosebit de grave, evoluînd în 50% cazuri spre encefalită și complicații la nivel ocular.

Keratoconjunctivitele neonatale HSV — se tratează sistemic, putînd exista riscul encefalitei fatale. Se recomandă terapia cu Vidarabină i.v. 30 mg/kg/zi, divizat în 2 doze timp de 10 zile sau Acyclovir i.v. 10 mg/kg/zi divizat în 3 doze zilnice timp de 10 zile, combinat cu unguent conținînd un antiviral la fiecare 4 ore, timp de 10 zile. Existînd riscul înalt al apariției uveitei se recomandă în plus instilarea o dată pe zi a unei picături dintr-o soluție de atropină 0,1%.

Infecția oculară neonatală cu *Chlamydia trachomatis* transmisă pe cale sexuală este mai frecventă. Profilaxia cu $AgNO_3$ 1% nu este suficientă în acest caz.

Chlamydia este sensibilă la eritromicină *in vitro* cu o concentrație minimă inhibitorie de 0,5 μg/ml. Eritromicina se consideră că are o toxicitate redusă și este medicamentul de elecție în tratamentul infecției chlamidiene neonatale. Se recomandă 25 mg/kg la 12 ore timp de 14 zile.

Farm. *Silvia Chereches*

SIDEROFORELE. II. ROLUL LOR BIOLOGIC ȘI INTERESUL ÎN PATOLOGIA ȘI TERAPEUTICA UMANĂ, **Favier A., Pierre Y. L.,** *Ann. Pharm. Fr.*, 1986, 44, 5, 329—338

Secondînd o altă lucrare (Pierre Y. L., Favier A. — Ann. Pharm. Fr., 1986, 44, 255—268), care comunică studiile structurale și fizico-chimice ale sideroforelor, această a doua parte prezintă locul acestor agenți chelatori ai fierului în biologia și în patologia și terapeutica umană.

Fierul în organismul uman are două funcții în legătură cu patologia infecțioasă. Pe de o parte este necesar dezvoltării bacteriene, iar pe de altă parte, este necesar funcționării sistemelor imunitare.

Prin cunoașterea acestora se pot înțelege mecanismele proceselor infecțioase, cît și relațiile între organismul gazdă și bacteriile invadante, precum și modul de acțiune al unor medicamente chelatoare cu efect antibacterian, ceea ce ar conduce la îmbogățirea terapiei antiinfecțioase cu asemenea compuși.

Cele două proteine cu fier — lactoferina și transferina se găsesc în majoritatea lichidelor din organism, asigurînd transportul fierului spre țesuturi. Lactoferina are activitate bacteriostatică importantă (activitatea este crescută prin acțiunea imunoglobulinei A — IgA —, dovadă prezența ei în secrețiile mucoaselor și în lapte). Excesul de fier favorizează infecția, în timp ce carența de fier slăbește imunitatea.

Terapeutica marțială poate fi justificată în cursul infecțiilor, dar numai la pacienții carențați în fier, și, în nici un caz nu trebuie realizată decît pe cale orală, fără să se creeze pericolul de a favoriza creșterea bacteriană.

Tratamentele chelatoare au rolul de a elimina fierul în exces, cînd homeostazia acestui metal nu mai este păstrată. Supradozajul în fier sau hemocromatoza este asociată de obicei cu o ciroză, cu pigmentarea cutanată sau cu un diabet. Mai tîrziu apar tulburări ale articulațiilor, fenerelor și inimii, care pot fi fatale.

Sideroforele cateholice sînt buni chelatori ai toriului sau plutoniului și ar putea fi folosite ca medicamente decontaminante. În plus, analogia între chimia de coordinare a Fe^{+3} cu In^{+3} și Ga^{+3} va putea permite utilizarea în radiofarmacie a sideroforelor ca agenți de încorporare ai In^{117} și Ga^{67}.

Studiul sideroforelor reprezintă un important domeniu, care va putea în viitor pune la îndemîna terapeuticii noi antibiotice, noi medicamente chelatoare, detoxifiante.

Farm. *Silvia Chereches*

Cercetări privind acțiunea unor noi tioureide asupra unor constante biochimice. *Nota I*

Șt. Tămășdan, Elena Cristea, Denisa Mihele, Al. Missir, Ileana Chiriță, Jana Soare

Facultatea de Stomatologie și Farmacie, București

REZUMAT *S-au cercetat șase noi tioureide ale acidului 2,6-dimetoxibenzoic pentru stabilirea acțiunii asupra secreției gastrice și a influenței asupra glicemiei și colesterolemiei la șobolan.*

Dintre substanțele testate, cele mai active asupra secreției gastrice au fost: DMS_4, DMS_9 și DMS_3, depășind activitatea acetazolamidei.

Glicemia a fost diminuată în urma tratamentului efectuat cu: DMS_8, DMS_3 și DMS_4 și crescută de compușii: DMS_1 și DMS_2, iar colesterolemia nu prezintă modificări semnificative statistic.

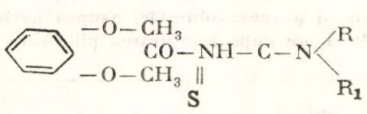
Tiouree
Biochimie

În continuarea cercetărilor referitoare la acizii alcoxibenzoici, unii dintre autori au sintetizat șase noi tioureide ale acidului 2,6-dimetoxibenzoic (6, 7). Substanțele se prezintă sub formă de cristale sau pulberi cristaline alb-gălbui, insolubile în apă și solubile în solvenți organici. Structura lor este prezentată în tabelul I, caracterizată prin introducerea de radicali alifatici la atomul N_2 al tioureei.

Tabelul I

Structura chimică a tioureidelor studiate

Formula generală:



Denumirea convențională	*R*	*R_1*
DMS_1	$-C_2H_5$	H
DMS_2	$-C_3H_7$(n)	H
DMS_3	$-C_3H_7$(izo)	H
DMS_4	$-C_3H_7$(n)	$-C_3H_7$(n)
DMS_8	$-C_4H_9$(n)	H
DMS_9	$-C_4H_9$(izo)	H

Paralel cu testările de farmacodinamie experimentală s-au cercetat efectele acestor tioureide asupra activității secretorii gastrice și influența asupra glicemiei și colesterolomiei la șobolan.

MATERIAL ȘI METODE

S-au folosit suspensii apoase 1% de tioureide, acetazolamidă și clofibrat. S-au luat în lucru 16 loturi de 6—10 șobolani albi, masculi în greutate de 125—160 g și 180—215 g, uniform repartizați în loturile tratate și cele martor. Toate animalele au fost ținute la post de alimente 18—20 ore înaintea tratamentelor.

S-a aplicat metoda curentă de investigare a funcției secretorii gastrice prin ligaturarea pilorului (3) sub necroză cu eter etilic (metoda Shay) și s-a determinat aciditatea conținutului gastric prin metoda Töpffer-Linossier (5, 10). Animalele din loturile nr. 1—7 au primit tioureidele în studiu și acetazolamida în doză de 100 mg/kgcorp i.m. imediat după ligaturarea pilorului.

După 4 ore și 7 ore s-au sacrificat cîte 5 șobolani din fiecare lot, li s-a excizat stomacul și s-a colectat conținutul gastric. Similar s-a procedat și cu animalele din lotul nr. 8 (martor) care au primit soluție de Na Cl 9‰—10 ml/kgcorp i.m.

Alte 8 loturi de cîte 6 șobolani după tratamentul cu tioureide și clofibrat în doză de 100 mg/kgcorp oral, timp de trei zile s-au sacrificat la 2 ore după ultima administrare și li s-a colectat sîngele. Serul separat prin centrifugare s-a folosit pentru determinarea colorimetrică a glicemiei și colesterolemiei (3, 8).

REZULTATE

Activitatea secretorie gastrică la șobolan cu pilorul legat este scăzută la 4 ore de tratamentul cu DMS_3, DMS_4, DMS_9 și acetazolamidă și slab modificată de substanțele DMS_1, DMS_2 (tabelul II). Compusul DMS_3 este cel mai activ, sub influența lui producîndu-se atît scăderea volumului conținutului gastric, cît și a acidității libere și combinate. Efectul hiposecretor total este mai mare decît cel produs de substanța etalon.

Tabelul II

Acțiunea tioureidelor studiate și a acetazolamidei asupra activității gastrice la șobolan, la 4 ore după ligaturarea pilorului

Substanța	*Doza (m.g/ kgcorp) im.*	*Volumul mediu (ml/100 g)*	*Aciditate (mEq/l)*			
			Liberă	*E%*	*Totală*	*E%*
— — —	— — —	5,30±0,3	15,35±1,20	— — —	45,95±3,11	— — —
DMS_1	100	6,00±0,4	8,45±0,9	−44,85	49,20±1,9	(+7)
DMS_2	100	6,30±0,5	10,00±0,78	−35,00	47,40±3,1	0
DMS_3	100	1,80±0,2	0	−100	17,20±1,3	−62,61
DMS_4	100	2,80±0,79	0	−100	17,20±1,3	−62,61
DMS_8	100	4,70±0,6	8,07±1,2	−47,43	32,80±1,6	−28,70
DMS_9	100	5,70±1,1	7,50±0,98	−51,14	22,25±1,87	−51,63
Acetazolamidă	100	3,30±0,55	0	−100	18,43±1,4	−60,02

După 7 ore toate substanțele scad activitatea secretorie gastrică, excepție făcînd produsul DMS_8, care o crește semnificativ. Dintre tioureide, DMS_4 a produs o scădere a acidității totale de 60,92%, superioară valoric acțiunii acetazolamidei (diminuare cu 47,65%) (tabelul III) (fig. 1).

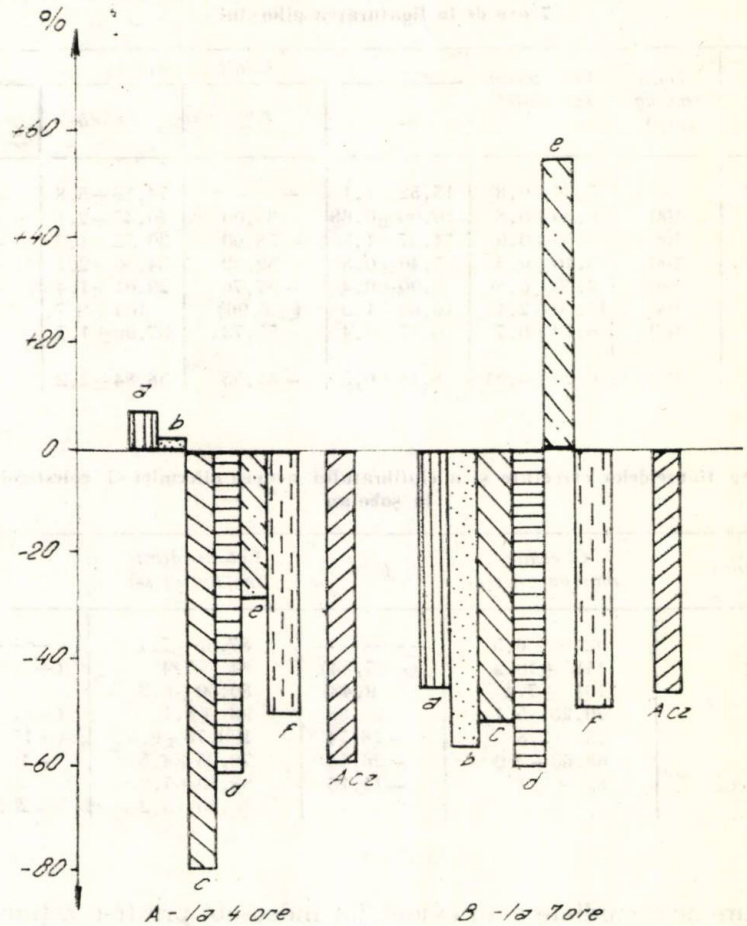


Fig. 1. — Acțiunea tioureidelor studiate și a acetazolamidei asupra activității secretorii gastrice la 4 și 7 ore: $a = DMS_1$; $b = DMS_9$); $c = DMS_3$; $d = DMS_4$; $e = DMS_8$; $f = DMS_9$; $Acz =$ Acetazolamida.

Un efect similar au produs și DMS_2, DMS_3 și DMS_9. Compusul DMS_1 a avut o acțiune aproape egală cu cea produsă de substanța de referință asupra acidității totale.

Glicemia la șobolanii martor a fost în medie 92,30 $\pm$ 6,5 mg/100 ml ser. Tratamentul cu DMS_8, DMS_3 și DMS_9 a produs reduceri ale acestei constante biochimice cu valori cuprinse între 11,16% și 26,68%. Substanțele DMS_1 și DMS_2 au crescut glicemia (tabelul IV).

Colesterolemia la șobolanii martor a fost în medie 87,65 $\pm$ 7 mg/100 ml ser. Tioureidele DMS_2 și DMS_9 n-au modificat nivelul colesterolului total, restul substanțelor au produs efecte de scădere sau de creș-

tere nesemnificative din punct de vedere statistic. Clofibratul a scăzut cu 20,66% nivelul colesterolemiei (tabelul IV).

Tabelul III

Acțiunea tioureidelor studiate și a acetazolamidei asupra activității gastrice la șobolan, la 7 ore de la ligaturarea pilorului

Substanța	*Doza (mg/kg corp)*	*Vol. mediu suc gastric*	*Aciditate (mEq/l)*			
			Liberă	*E%*	*Totală*	*E%*
----	---	7,36±0,8	15,52±1,1	---	74,16±5,8	-----
DMS_1	100	6,30±0,8	10,00±0,68	−35,00	40,47±2,1	−45,40
DMS_2	100	6,50±0,9	11,57±1,50	−58,60	30,72±1,3	−58,60
DMS_3	100	3,10±0,5	7,40±0,8	−52,32	34,50±2,1	−52,50
DMS_4	100	4,30±0,8	1,90±0,4	−87,76	29,01±1,4	−60,92
DMS_8	100	11,00±2,1	16,60±1,2	(+6,96)	104±8,7	(+54,00)
DMS_9	100	6,10±0,7	6,87±0,4	−55,73	37,06±1,7	−50,14
Acetazol-amidă	100	6,20±0,51	8,14±0,5	−47,55	38,84±2,2	−47,65

Tabelul IV

Acțiunea tioureidelor cercetate și a clofibratului asupra glicemiei și colesterolemiei la șobolan

Substanța	*Glicemie mg/100 ml ser*	*E %*	*Colesterolemie mg/100 ml ser*	*E%*
-----	92,30±6,5	-----	87,65±7,1	-----
DMS_1	118 ±10,2	(+27,84)	94 ±7,4	(+7,31)
DMS_2	101 ±7,4	(+ 9,43)	86,50±6,3	0
DMS_3	70,25±5,1	−23,88	98 ±8,1	(+11,87)
DMS_4	75 ±3,8	−18,74	100,75±9,5	(+15,01)
DMS_8	68,63±2,9	−26,68	78,25±4,5	−10,67
DMS_9	82 ±7,1	−11,16	88,30±7,3	0
Clofibrat	—	—	69,50±5,2	−20,66

DISCUȚII

Tioureidele studiate s-au evidențiat îndeosebi printr-o acțiune marcată de scădere a activității secretorii gastrice. Cele mai active substanțe, DMS_3 și DMS_4 au în moleculă radicalul propil (—C_3H_7 normal sau izo-). Un efect apropiat a avut dar numai la 7 ore după administrare și DMS_2, în a cărui structură intră un singur radical n-propil. Prezența a doi radicali n-C_3H_7 face să crească mult efectul hiposecretor gastric (DMS_4) ca și în cazul unui lanț alifatic ramificat (DMS_3).

Introducerea de radicali cu 2 sau 4 atomi de carbon nu conduce la intensificarea acțiunii de reducere a activității secretorii gastrice.

Bruserghini și colab. (1), studiind efectele antiulceroase ale unor derivați ai benzil-ureei, stabilesc a fi cel mai activ compusul cu radicalul etil (Lozilureea).

În seria tioureidelor cercetate compusul DMS_1 (cu R_1=etil) are efect similar, scăzînd aciditatea conținutului gastric dar este depășit ca potență a acestui efect de către substanțele cu radicali propil (DMS_2, DMS_3, DMS_4).

Derivatul cu radicalul n-butil în moleculă (DMS_8) este mai puțin activ asupra activității secretorii gastrice la 4 ore, are acțiune opusă, de creștere a acesteia la 7 ore, dar are cel mai intens efect de scădere a glicemiei la șobolan (—26,68%), iar asupra nivelului colesterolului seric produce jumătate din acțiunea clofibratului. Un efect hipoglicemiant egal a mai fost semnalat și la o altă substanță, tioureida cu același radical n-butil a acidului 3, 4, 5, trimetoxibenzoic (2), ceea ce ar putea fi rezultatul unei acțiuni a acestor compuși la nivelul mecanismelor de reglare a glicemiei, favorizat probabil de componenta structurală comună cu unele antidiabetice orale (9).

Un studiu paralel al acestor tioureide cu tolbutamida și substanțele înrudite ar putea să aducă unele lămuriri în acest domeniu.

În concluzie :

1. Tioureidele cu radicali alifatici în moleculă au efect hiposecretor gastric ; cele mai active substanțe sînt : DMS_3 și DMS_4.

2. Compusul : N_2-n-butil-2,6 dimetilbenzoil-tioureea are un interesant efect asupra nivelului glicemiei la șobolan — producînd scăderea valorilor ei cu 1/4.

BIBLIOGRAFIE

1. BRUSERGHINI J., BASI N., GRASS I. — Arzneimittelforschung, 1983, 33 (II), 22, 1 633.
2. CRISTEA E., MISSIR AL., CONSTANTINESCU I. — Farmacia, 1978, 26, 4, 245.
3. DOBRESCU D., CRISTEA E., MURGU L., CRISTEA A. — Farmacodinamie, lucrări practice, Litogr. I.M.F., București, 1978.
4. JOHNSTON A., WARRINGTON S. J., TURNER P. — Lancet, 1979, ii (8153), 1 191.
5. MANTA I., CUCUIANU M., BENGA G., HODÎRNĂU A. — Metode biochimice în laboratorul clinic, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1976.
6. MISSIR AL., SOARE J., CHIRIȚĂ I., CASIMATO E. — Farmacia, 1985, 33, 3, 171.
7. MISSIR AL., SOARE J., ZOTTA V., CHIRIȚĂ I. — Farmacia, 1984, 32, 1, 52.
8. NUȚĂ G., BUȘNEAG C. — Investigații biochimice, Edit. Didactică și Pedagogică, București, 1977.
9. STROESCU V. — Bazele farmacologice ale practicii medicale, 2, Edit. Medicală, București, 1986.
10. TĂMĂȘDAN ȘT., MIHELE DENISA, SEICARU M., BIVOL E. — Îndreptar pentru lucrările practice de chimie sanitară, Litogr. I.M.F., București, 1977.

Articol intrat în redacție la 10.VII.1987

Indicele de clasificare : 615.761.61—06:616.153

SUMMARY

Șt. Tămășdan, Elena Cristea, Denisa Mihele, Al. Missir, Ileana Chiriță, Jana Soare — STUDIES ON THE EFFECTS OF NEW THIOUREIDS ON CERTAIN BIOCHEMICAL CONSTANTS

Six new thioureids were investigated, of the 2,6-dimethoxybenzoic acid, with a view to establish their effects on the gastric secretion, and of their influence on blood glucose and blood cholesterol in rats. Of the substances tested DMS_4, DMS_9, and DMS_3 had the highest activity with regard to gastric secretion. They had effects higher than those of acetazolamide. Blood glucose was reduced following administration of DMS_8, DMS_3, and DMS_4, and it was increased by administration of DMS_1 and DMS_2. Blood cholesterol did not show significant changes.

РЕЗЮМЕ

Шт. Тэмэшдан, Елена Кристя, Дениса Михеле, Ал. Миссир, Иляна Кириця, Жана Соаре — ИССЛЕДОВАНИЯ В СВЯЗИ С ДЕЙСТВИЕМ НЕКОТОРЫХ НОВЫХ ТИОУРЕИДОВ НА РЯД БИОХИМИЧЕСКИХ КОНСТАНТ. ЗАМЕТКА I

Авторы исследовали шесть новых тиоуреидов 2,6-диметоксибензойной кислоты с целью установления их действия на секрецию желудочного сока и их влияния на гликемию и холестеролемию у белых крыс.

Из испробованных веществ наиболее активными на желудочную секрецию оказались следующие: DMS_4 DMS_9 и DMS_3 превысившие активность ацетазоламида.

Гликемия снизилась вследствие применения лечения веществами: DMS_8, DMS_3 и DMS_4 и повышалась соединениями: DMS_1 и DMS_2, в то время как холестеролемия не представляла статистически значительных изменений.

REFERAT

DESPRE PRODUSELE REZIDUALE ALE DEZINFECȚIEI PLANTELOR MEDICINALE CU OXID DE ETILEN, **Chaigneau M., Muraz B.**, *Ann. Pharm. Fr.*, 1986, 44, 5, 339—346

Oxidul de etilen introdus după 1960 ca avantajos pentru decontaminarea unor materiale fără utilizarea temperaturii înalte, a fost utilizat în domeniul plantelor medicinale, mai ales în cazurile în care s-a constatat că nu produce degradarea principiilor active ale produselor vegetale. Unele lucrări, relativ recent, au pus în evidență capacitatea oxidului de etilen de a denatura componentele din *Quinquina*, *Belladona*, *Nux vomica*, precum și formarea dietilenglicolului și a cloro-2-etanolului (în cantitate importantă, cu efect mutagen, teratogen). Riscurile decontaminării plantelor medicinale cu oxid de etilen nu trebuie minimalizate, așadar, chiar și cînd nu are loc alterarea principiilor active, datorită celor doi compuși ce pot apare în mod neregulat.

În lucrare este prezentat lanțul de reacții care conduc la respectivii compuși cu risc. Cloro-2-etanolul rezultă prin reacția între oxidul de etilen și clorurile minerale conținute în vegetale. Produsul se formează în proporție însemnată, dar descrește pe parcursul stocării, pentru dispariția totală, fiind, însă, necesară o perioadă lungă de timp. Ambalarea plantelor în ambalaje mai puțin permeabile împiedică detoxificarea produsului vegetal. Etilenglicolul este toxic (proprietăți mutagene) prin compușii săi de metabolism — cloroacetaldehida și alții. Cunoscîndu-se potențialul mutagen și teratogen se pune problema posibilelor efecte carcinogene ale acestui procedeu de decontaminare, aplicat nu numai în tehnologia farmaceutică, dar și în cea alimentară.

O lucrare care se referă tot la efectele oxidului de etilen (Chaigneau M. — Sur la combinaison de l'oxide d'éthylene avec des lignines, Ann. Pharm. Fr., 1986, 44, 4, 317—318), este interesantă prin concluziile sale. Sub influența oxidului de etilen degradarea majoră la cele 10 specii studiate are loc asupra ligninelor.

Lucrările citate pun în lumină nouă utilizarea oxidului de etilen în domeniul tehnologiilor farmaceutice, ele atrag atenția asupra riscurilor acestui procedeu considerat valoros în anumite ocazii.

Farm. *Silvia Chereches*

Cercetări privind acțiunea unor noi tioureide asupra unor constante biochimice la șobolan. *Nota II*

Denisa Mihele, Elena Cristea, St. Tămășdan, Ileana Chiriță, Al. Missir, Jana Soare

Facultatea de Stomatologie și Farmacie, București

REZUMAT *S-au urmărit modificările produse de șase noi tioureide ale acidului 2,6-dimetoxibenzoic asupra secreției gastrice, asupra glicemiei și colesterolemiei la șobolan.*

Cele mai active asupra activității secretorii gastrice au fost DMS_{10}, DMS_{14} și DMS_{13} (scăderi între 19,24% și 62,61%).

Glicemia și colesterolemia sînt scăzute de tratamentul cu : DMS_{12}, DMS_{11} și DMS_{13}, iar hipercolesterolemia experimentală este diminuată de tioureidele respective, dintre care DMS_{12} (compusul cel mai activ) produce o scădere inferioară celei date de substanța de referință (clofibrat). Compusul DMS_{15} are acțiune numai asupra colesterolului seric normal și crescut.

Tiouree

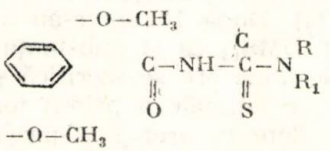
Biochimie

În continuarea cercetărilor în seria derivaților acizilor alcooxibenzoici s-au sintetizat alți șase noi derivați prin condensare cu tiouree mono- și disubstituită. Structura acestor compuși este prezentată în tabelul I.

Tabelul I

Structura chimică a tioureidelor studiate

Formula generală :



Denumirea convențională	*R*	*R_1*
DMS_{10}	$-C_6H_{11}$ (ciclo)	H
DMS_{14}	$-C_6H_5$	H
DMS_{15}	$-C_6H_5$	$-C_6H_5$
DMS_{11}	$-CH_2-C_6H_5$	H
DMS_{12}	$-CH_2-C_6H_5$	$-CH_2-C_6H_5$
DMS_{13}	$-CH_2-CH_2-C_6H_5$	H

Tioureidele nou sintetizate conțin pe catena laterală grefat un inel aromatic cu excepția produsului DMS_{10} care are un ciclohexil.

Testările efectuate pentru stabilirea acțiunii asupra funcției secretorii gastrice au fost sugerate de lucrările lui Bruserghini și colab. (2), Johnston și colab. (5) și Boyd și Wormsley (1), care stabilesc un efect antiulceros pentru substanțe apropiate structural. Ca substanță etalon s-a folosit acetazolamida (ederen) care în afară de acțiunea diuretică are și efect de diminuare a secreției gastrice prin inhibarea activității anhidrazei carbonice (10).

Au mai fost determinate efectele tioureidelor asupra glicemiei, colesterolemiei și hipercolesterolemiei provocate la șobolan.

MATERIAL ȘI METODE

Substanțele testate, acetazolamida și clofibratul s-au folosit sub formă de suspensii apoase 1% cu adaos de gumă arabică 0,25%.

S-au lucrat pe șobolani albi, masculi, în greutate de 130—160 g uniform repartizați în loturi de cîte 5—10 animale și ținuți la post de alimente înainte de experimentări 16—18 ore.

S-a aplicat tehnica curentă de lucru în farmacodinamia experimentală pentru investigarea funcției secretorii gastrice (metoda Shay) (4, 8). Glicemia și colesterolemia s-au determinat colorimetric (9).

Tioureidele și acetazolamida s-au administrat în doză de 100 mg pe kgcorp i.m., imediat după ligaturarea pilorului la 7 loturi de cîte 10 animale. Un lot martor a primit soluție de NaCl, 9‰. După 4 și 7 ore s-au sacrificat cîte 5 șobolani din fiecare lot, li s-a excizat stomacul și s-a colectat conținutul gastric. Pe sucul gastric astfel obținut s-a determinat aciditatea liberă, combinată și totală prin metoda Töpffer-Linossier (9) (fig. 1).

Alte 8 loturi de șobolani s-au tratat trei zile cu tioureidele în studiu și clofibrat, în doză de 100 mg/kgcorp oral, fiind sacrificați la două ore după ultima administrare. Martorii au primit soluție fiziologică — 10 ml/kgcorp. S-au folosit și animale cu greutatea corporală peste 200 g (204—230 g) care au fost repartizate în 5 loturi, tratate cu tioureidele care au scăzut colesterolemia normală și clofibrat și un lot martor, la toate producînd o creștere a lipidelor și a nivelului colesterolului seric total prin injectarea intraperitoneală de triton WR 1339 în doză de 500 mg/kgcorp (4). După 18 ore s-au administrat tioureidele : DMS_{15}, DMS_{11}, DMS_{12} și DMS_{13} ca și substanța de referință — clofibrat, iar după o pauză de două ore se sacrifică șobolanii și li se colectează sîngele. Un alt lot de animale a primit numai triton și altul s-a folosit ca martor pentru determinarea colesterolemiei normale a acestei populații de șobolani. În serul clar separat prin centrifugare s-a determinat colesterolul total.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Activitatea secretorie gastrică la șobolanii cu pilorul legat a fost scăzută de tratamentul cu DMS_{14} la 4 ore cu 62,61% și după 7 ore cu 53,23% (tabelul II și III). Un efect similar dar de intensitate mai mică a produs DMS_{10}. Restul substanțelor au aceeași acțiune, dar inconstantă la cele două perioade de timp luate în lucru. Respectiv DMS_{15} este fără efect la 4 ore și are o bună acțiune hiposecretorie la 7 ore (scădere cu

52,56%), iar DMS_{11} diminuă cu 51,91% aciditatea totală la 4 ore și este practic fără efect la 7 ore.

Glicemia la lotul martor a fost în medie egală cu 93,60 ± 6,5 mg/100 ml ser. Tioureidele DMS_{11}, DMS_{12} și DMS_{13} au scăzut această constantă biochimică cu valori cuprinse între 22,43% și 29,70%, practic fără a o modifica au fost DMS_{15} și DMS_{14} iar DMS_{10} a crescut glicemia cu 17% (tabelul IV).

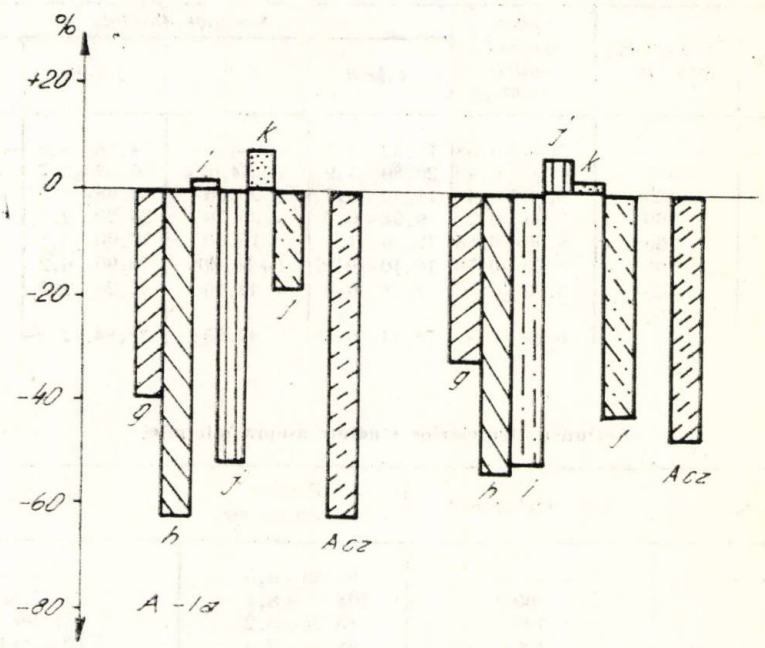


Fig. 1. — Acțiunea tioureidelor studiate și a acetazolamidei asupra activității secretorii gastrice la 4 ore (A) și la 7 ore (B): g = DMS_{10}; h = DMS_{14}; i = DMS_{15}; j = DMS_{11}; k = DMS_{12}; l = DMS_{13}; *Acz* — Acetazolamida.

Tabelul I

Acțiunea tioureidelor studiate și a acetazolamidei asupra activității secretorii gastrice la șobolan cu pilor legat la 4 ore

Substanța	*Doza (mg/kg corp) i.m.*	*Volum conținut gastric (ml/100 g)*	*Aciditate (mEq/l)*			
			Liberă	*E %*	*Totală*	*E %*
-----	----	5,30±0,4	15,35±1,3	----	45,95±8,1	----
DMS_{10}	100	5,50±0,2	16,15±1,1	(+5,21)	28,20±1,9	−38,70
DMS_{14}	100	1,70±0,1	0	−100	17,20±1,1	−62,61
DMS_{15}	100	5,70±0,7	13,25±0,9	−13,00	45,60±2,3	0
DMS_{11}	100	3,71±0,2	14,20±0,8	−6,80	22,13±1,7	−51,90
DMS_{12}	100	5,58±0,8	17,40±0,9	(+13,30)	49,50±2,3	(+7,60)
DMS_{13}	100	5,80±0,4	0	−100	37,15±1,8	−19,24
Acetazol-amida	100	3,30±0,5	0	−100	18,43±1,4	−60,02

Colesterolemia, la animalele martor a fost egală cu 88,15 ± 7,4 mg/100 ml ser. Compusul DMS_{12} a redus conținutul seric în colesterol cu 22,09%, efect apropiat de cel produs de clofibrat. Tioureidele DMS_{15}, DMS_{13} și DMS_{11} au avut acțiune similară, dar mai slabă, iar DMS_{10} și DMS_{14} au produs creșteri (tabelul V).

Tabelul III

Acțiunea tioureidelor studiate și a acetazolamidei asupra activității secretorii gastrice la șobolan cu pilor legat la 7 ore

Substanța	Doza (mg/kg corp i.m.)	Volum conținut gastric (ml/100 g)	Aciditate (mEq/l)			
			Liberă	E %	Totală	E %
-----	-----	7,36±0,58	15,52±1,1	------	74,16±5,8	------
DMS_{10}	100	6,50±0,4	20,80±1,9	(+34,02)	50,57±3,7	−31,85
DMS_{14}	100	3,08±0,4	11,82±0,7	−23,00	34,68±1,8	−53,23
DMS_{15}	100	5,00±0,2	9,98±0,6	−35,70	35,20±2,1	−32,56
DMS_{11}	100	8,90±0,88	12,50±1,1	−19,00	77,60±5,1	(+6,20)
DMS_{12}	100	8,20±0,79	18,10±0,97	(+16,60)	73,90±6,2	0
DMS_{13}	100	5,00±0,3	8,78±0,6	−42,10	42,20±2,7	−43,12
Acetazol-amida	100	6,20±0,4	8,14±0,67	−47,55	38,84±2,8	−47,65

Tabelul IV

Acțiunea tioureidelor studiate asupra glicemiei

Substanța	Doza (mg/kgcorp)	Glicemie mg/100 ml ser	Efect %
-----	-----	93,60±6,5	----
DMS_{10}	100	108 ±8,1	(+17,00)
DMS_{14}	100	83,25±6,2	−9,86
DMS_{15}	100	98 +7,9	(+6,18)
DMS_{11}	100	71,63±4,7	−22,43
DMS_{12}	100	68 ±5,2	−26,33
DMS_{13}	100	65,75±5,8	−29,70

Hipercolesterolemia după injectarea de triton WR 1339 a fost la șobolanii netratați egală cu 283 ± 11,4 mg/100 ml ser, crescînd cu 124,6% față de nivelul mediu al colesterolului total seric al animalelor din lotul martor (126 ± 8,4 mg/100 ml ser). S-au folosit pentru testare numai compușii care au redus colesterolemia normală, dintre care cel mai activ a fost DMS_{12} care a diminuat cu 16,6% cantitatea de colesterol total seric. Efectul produs de DMS_{15}, DMS_{11} sau DMS_{13} a fost mai scăzut, comparativ cu clofibratul (tabelul V).

Tioureidele acidului 2,6-dimetoxibenzoic luate în studiu se pot împărți după radicalii din molecula lor în două grupe :

— tioureide monosubstituite la N_2 al tioureei : DMS_{10}, DMS_{14}, DMS_{11} și DMS_{13} cu : ciclohexil, fenil, benzil și β-feniletil ;

— tioureide disubstitutive la N_2 al tioureei : DMS_{15} și DMS_{12} cu doi radicali fenil și respectiv benzil.

Cele mai active substanțe în determinările din această lucrare aparțin primei categorii de tioureide, adică DMS_{14} hiposecretor gastric, urmat de DMS_{10} și DMS_{13} care a avut efectul de reducere a glicemiei cel mai intens. Activitate similară asupra nivelului glucozei sanguine a

produs și substanța DMS_{12}, care are în moleculă două grupări benzil, în plus s-a arătat a fi activă și asupra colesterolemiei normale și asupra hipercolesterolemiei experimentale. Este posibil ca prezența inelelor aromatice din acest compus să favorizeze producerea acțiunilor metabo-

Tabelul V

Acțiunea tioureidelor studiate și a clofibratului asupra colesterolemiei și hipercolesterolemiei experimentale

Substanța	Doza (mg/kg corp)	Colesterolemie		Hipercolesterolemie	
		mg/100 ml ser	Efect %	mg/100 ml ser	Efect %
-----	---	88,15±7,4	-----	-------	------
------	---	126,00±8,4	-----	283,00±11,4	(+124,60)
DMS_{10}	100	100±7,7	(+14,15)	-----	------
DMS_{14}	100	99±8,7	(+13,01)	-------	------
DMS_{15}	100	75±6,1	−14,38	241,00±16	−14,84
DMS_{11}	100	78,50±4,9	−10,39	245,03±19,5	−13,42
DMS_{12}	100	68,25±5,3	−22,09	236,11±14,9	−16,60
DMS_{13}	100	72,85±6,8	−17,60	257,00±14	−9,18
Clofibrat	100	69,50±5,2	−20,66	224,05±15	−20,85

lice prin care să diminue atît glicemia cît și colesterolul seric total.

De asemenea, pentru derivații similari ai acidului 3,4,5-trimetoxibenzoic a fost pusă în evidență o acțiune hipoglicemiantă și hipocolesterolemiantă, care vine să întărească afirmația referitoare la rolul pe care-l are radicalul de la atomul N_2 al tioureei (3), în producerea unor efecte asupra celor două constante biochimice.

În concluzie :

1. Tioureidele studiate reduc activitatea secretorie gastrică, cea mai activă este : N_2-fenil-2,6 dimetoxibenzoil-tiouree (DMS_{14}).

2. Compusul N_2-dibenzil-2,6 dimetoxibenzoil-tiouree (DMS_{12}) reduce glicemia, colesterolemia și hipercolesterolemia experimentală.

3. Ambele substanțe sînt interesante pentru aceste efecte asupra unor constante biochimice.

BIBLIOGRAFIE

1. BOYD J. S., WORMSLEY K. G. — Lancet, 1981, i (8218), 471.
2. BRUSERGHINI S., BASI N., GRAS I., LLENAS J. DE MIGUEL G., RODES R. — Arzneimittelforschung, 1983, 33 (II), 1 633.
3. CRISTEA E., MISSIR AL., RIZEA V., NICHIFOR M. — Farmacia, 1979, 27, 2, 91.
4. DOBRESCU D., CRISTEA E., MURGU L., CRISTEA A. — Farmacodinamie — lucrări practice — Litogr. I.M.F., București, 1978.
5. JOHNSTON A., WARRINGTON S. I., TURNER P. — Lancet, 1979, ii (8153), 191.
6. MISSIR AL., ZOTTA V., SOARE J., CHIRILĂ I. — Farmacia, 1984, 32, 1, 53.
7. MISSIR AL., SOARE J., CHIRIȚĂ I., CASIMATO E. — Farmacia, 1985, 33, 3, 171.
8. TĂMĂȘDAN ST., MIHELE D., ȘEICARU M., BIVOL E. — Îndreptar pentru lucrările practice de Chimie sanitară, Litogr. I.M.F., București, 1977.
9. TURNER R. — Screening methods in pharmacology, Acad. Press, Londra, 1965.

Articol intrat în redacție la 10.VII.1987

Indicele de clasificare : 615.761.61—06:616.153—092.9

SUMMARY

Denisa Mihele, Elena Cristea, Șt. Tămășdan, Ileana Chiriță, Al. Missir, Jana Soare — STUDIES ON THE EFFECTS OF NEW THIOUREIDS ON CERTAIN BIOCHEMICAL CONSTANTS IN THE RAT. NOTE II.

Changes were investigated, produced by six new thioureids of the 2,6-dimethoxybenzoic acid on the gastric secretion, blood glucose and blood cholesterol in rats. The most active, with regard to gastric secretory activity were DMS_{14}, DMS_{10}, and DMS_{13}, which induced a fall in the gastric secretion between 19.24 and 62.61%. Blood glucose and blood cholesterol were decreased by administration of DMS_{12}, DMS_{11}, and DMS_{13}, and experimental hypercholesterolemia was reduced by these thioureids, of which the most active (DMS_{12}) was less effective than the reference substance (clofibrate). DMS_{15} exerted its effect only on normal and high serum cholesterol.

РЕЗЮМЕ

Дениса Михеле, Елена Кристя, Шт. Тэмэшдан, Иляна Кириця, Ал. Миссир, Жана Соаре — ИССЛЕДОВАНИЕ В СВЯЗИ С ДЕЙСТВИЕМ НЕКОТОРЫХ НОВЫХ ТИОУРЕИДОВ НА РЯД БИОХИМИЧЕСКИХ КОНСТАНТ У БЕЛЫХ КРЫС. ЗАМЕТКА II

Авторы изучили изменения, обусловленные шестью новыми тиоуреидами 2,6-диметоксибензойной кислоты на желудочную секрецию и на уровень гликемии и холестеролэмии у белых крыс.

Наиболее активными в отношении секреторной деятельности желудка были: DMS_{14}, DMS_{10} и DMS_{13} (снижение от 19,24% до 62,61%).

Гликемия и холестеролемия понизились вследствие лечения соединениями: DMS_{12}, DMS_{11} и DMS_{13}, а экспериментальная гиперхолестеролемия также понизилась действием тех же тиоуреидов, из которых DMS_{12} (наиболее активное соединение) обусловило ее снижение менее выраженное, чем снижение отмечаемое уже узвестным веществом (препарат Хлофибрат). Соединение DMS_{15} оказывает действие только на нормальный или повышенный уровень сывороточного холестерола.

Spectrometria de masă a tiazolului și derivaților lui*

H. Demian, I. Simiti

Institutul de Medicină și Farmacie Cluj-Napoca, Facultatea de Stomatologie și Farmacie, Laboratorul de chimie organică

Lucrarea este un ansamblu privind fragmentarea sub impact electronic a unor derivați tiazolici. Se evidențiază posibilitatea identificării diverșilor substituenți funcție de poziția în heterociclu.

Spectrometria de masă s-a impus ca o metodă de bază în investigarea structurii unor compuși naturali sau de sinteză. În ultimul deceniu metoda și-a extins mult aplicabilitatea, deschizînd noi orizonturi de cercetare în științele biomedicale și biofarmaceutice. A fi capabil de a urmări soarta unui medicament, persistența și metabolismul în lichidele biologice a organismului uman pe baza schemelor de fragmentare la o concentrație de nivelul picogramelor, înarmează pe cercetător cu informații de o enormă semnificație.

Specificitatea fragmentării compușilor organici face ca, pe bună dreptate, un spectru de masă să fie asemănat cu o „amprentă digitală" practic neexistînd doi compuși cu spectre identice. Folosirea izotopilor stabili a făcut posibilă urmărirea și mai în detaliu a proceselor metabolice.

Se pare că impulsionarea cea mai substanțială a utilizării spectrometriei de masă în medicină, farmacie și implicit biologie s-a produs odată cu aplicarea sistemului cuplat G.C.-M.S. care permite separarea și analiza unor nanograme de amestec de zeci de compuși în cîteva minute. Totodată s-a observat că, în unele cazuri, fragmentarea sub impact electronic a unui medicament este asemănătoare cu căile lui de metabolizare deoarece și într-un caz și în celălalt, molecula se rupe la nivelul punctelor ei vulnerabile. Iată de ce spectrometria de masă s-a impus ca o metodă de prim rang în medicină și biologie.

Nucleul tiazolic ca atare sau hidrogenat este conținut într-o serie de compuși biologic activi cum ar fi sulfamide, antibiotice, ierbicide, vitamina B_1 etc. Deci, cunoașterea modului de fragmentare a nucleului ușurează posibilitatea interpretării schemelor de fragmentare a unor compuși care conțin în moleculă și acest nucleu. Studiul tiazolului prezintă și un interes teoretic în sensul că, fiind un heterociclu asimetric,

* Lucrare comunicată la „Zilele academice clujene", 21.XI.1986.

grupări funcționale în poziții diferite și care se comportă diferit din punct de vedere chimic, pot duce și la diferențe de comportare sub impact electronic și implicit să permită efectuarea unor corelări între proprietăți chimice și proprietăți spectrale.

Avînd un caracter aromatic pronunțat, spectrul de masă al tiazolului ca atare este dominat de ionul molecular (m/z 85), precum și ionii tirenium și acid cianhidric (m/z 58 și m/z 27) corespunzători ruperii legăturilor 1,2-3,4 cu păstrarea sarcinii pozitive pe sulf sau pe azot (1, 2) (fig. 1).

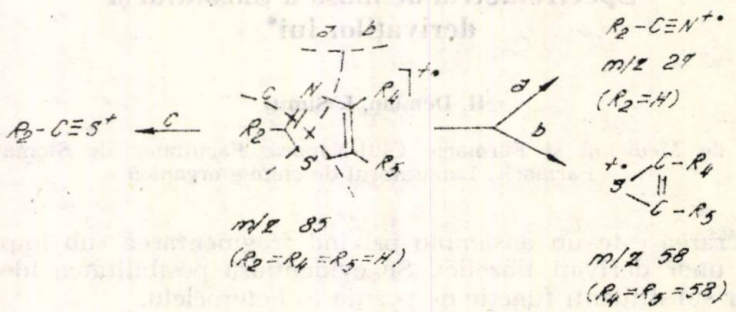


Fig. 1

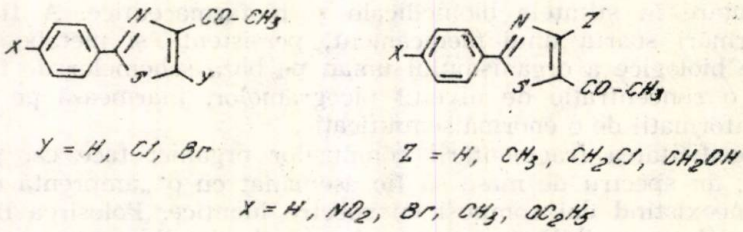


Fig. 2

Ionul tioformil (fragmentarea c) prezintă o abundență relativă nesemnificativă. Doar în cazul 2-aril-tiazolilor intensitatea acestui pic devine semnificativă.

Datorită acestor tipuri de fragmente, identificarea substituentului din poziție 2 și respectiv 4 sau 5 se face relativ ușor. În schimb, derivații tiazolici substituiți în pozițiile 4 sau 5 prezintă spectre foarte asemănătoare, ceea ce duce la dificultăți în ceea ce privește atribuirea structurii (3).

Bazați pe aceste considerente, am întreprins un studiu asupra unor 2-aril-4-acetil-tiazoli (4) respectiv 5-acetil-tiazoli (5) (fig. 2) pe de o parte în scopul confirmării structurii compușilor sintetizați, iar pe de altă parte pentru a vedea dacă nu există diferențe în fragmentarea lor.

Totuși compușii investigați prezintă picuri moleculare intense. Conform așteptărilor, apar o serie de fragmentări comune celor două serii de cetone (fig. 3).

Deși comune, fragmentările prezentate fac o primă diferențiere între cele două cetone în sensul că ionii conținînd sulf (m/z 121 și m/z 100) au o abundență relativă mult mai mică în cazul 5-acetiltiazolului.

Aceasta ar putea fi cauzată de efectul puternic atrăgător de electroni al acetitului care duce, pe de o parte, la reducerea tendinței suflului de a localiza sarcina pozitivă, iar pe de altă parte la labilizarea legăturii 1,2 și, implicit, ruperea cu preponderență a acesteia. Același efect al grupei acetil în poziția 4 este resimțit mai puțin de atomul de sulf.

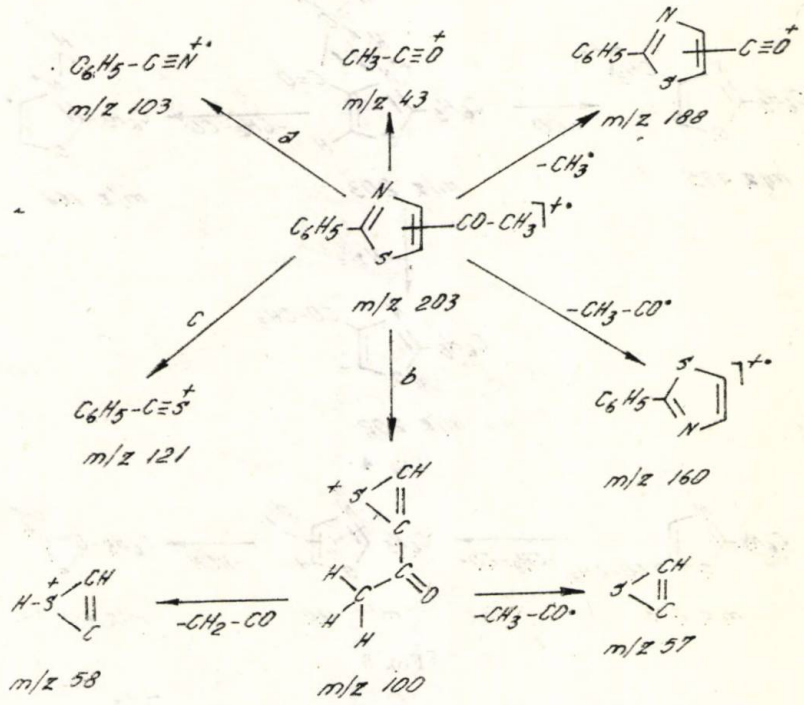


Fig. 3

Pe lîngă aceste fragmentări comune apar și o serie de diferențe generate de efecte electronice sau sferice care individualizează cele două cetone izomere; astfel numai 4-acetil-tiazolul prezintă ionul m/z 161 (transpoziția 5-acetil-tiazolilor pe azot nu poate avea loc din considerente de ordin steric iar, pe de altă parte, sulful este mult mai puțin apt să participe la astfel de transpoziții), m/z 175 (eliminarea CO este nespecifică cetonelor semiaromatice, 4-acetil-tiazolul fiind o excepție) și ionul m/z 202 (H din poziția 5 este mult mai labil decît cel din 4) (fig. 4).

În schimb, caracteristic 5-acetil-tiazolului este ionul m/z 133, rezultat prin eliminarea succesivă a acetilului și HCN (fig. 5).

Acest tip de fragmentare (d) este nespecific tiazolului (6). Anomalia în comportarea 5-acetil-tiazolului ne-a determinat să lărgim gama compușilor investigați prin grefarea altor substituenți în pozițiile 4 și 5, folosind măsurători de înalte rezoluții și tranziții metastabile (7, 8).

Concluziile la care am ajuns sînt că, pentru apariția ionului m/z 133 este necesară prezența în poziția 5 a tiazolului a unui substituent cu labilitate mare ($CO—CH_3$, Br, CO—CHO, COOH și nu H, CH_3, C_6H_5), iar în poziția 4, H, CH_3 (nu CH_2OH, CH_2Cl). Prin eliminarea substituentului din poziția 5 ia naștere un carbocation stabilizat prin conjugare, ceea ce aduce după sine o modificare a tăriei legăturilor heterociclului. În

a doua etapă, scindarea legăturilor 2,3-4,5 are loc doar dacă molecula neutră care se elimină este stabilă (HCN, CH_3—CN).

Diferențe de comportare apar și în cazul 2-aril-4-carboxi- și respectiv 5-carboxi-tiazolilor (7) în sensul că numai aceștia din urmă prezintă ionii m/z 177, m/z 160 și m/z 133 (fig. 6).

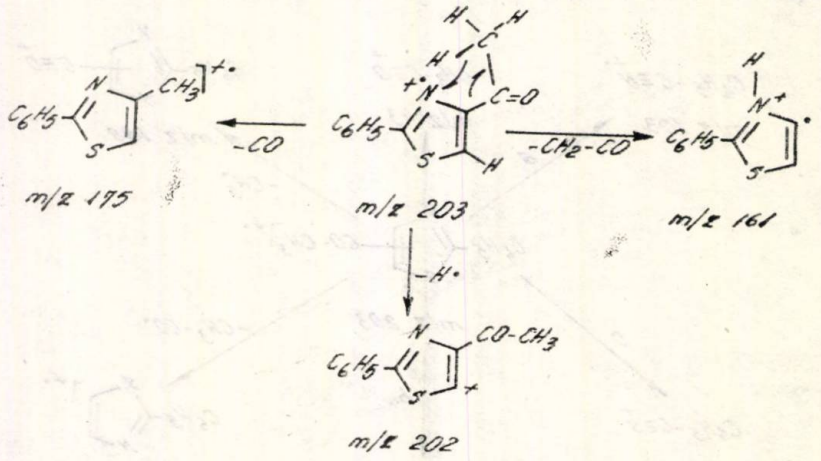


Fig. 4

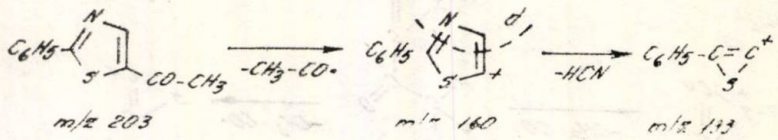


Fig. 5

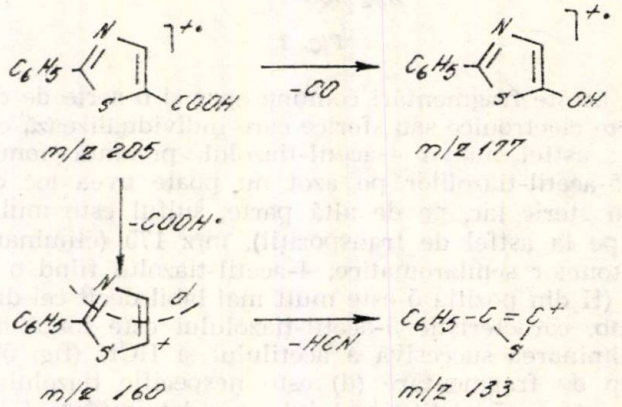


Fig. 6

Ambii acizi carboxilici formează ionul benzoil rezultat ca urmare a unei rearanjări de schelet premergătoare fragmentării (fig. 7).

În timp ce în cazul 4-carboxi-tiazolului ionul m/z 105 este pic de bază, în cazul 5-carboxi-derivatului acest ion prezintă o abundență medie. Diferențele de abundență care apar se pot datora faptului că, în timp ce în cazul 5-carboxi-tiazolului după ruperea legăturii 1,2 urmează cu preponderență ruperea legăturii 3,4 și nu transpoziția, grupa

carboxil grefată în poziția 4 întărește legătura 3,4 prin conjugarea electronilor neparticipanți ai azotului, făcînd mai probabilă rearanjarea de schelet semnalată (fig. 8).

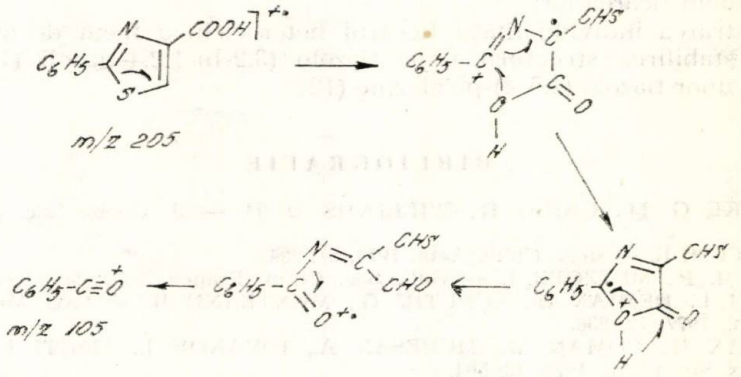


Fig. 7

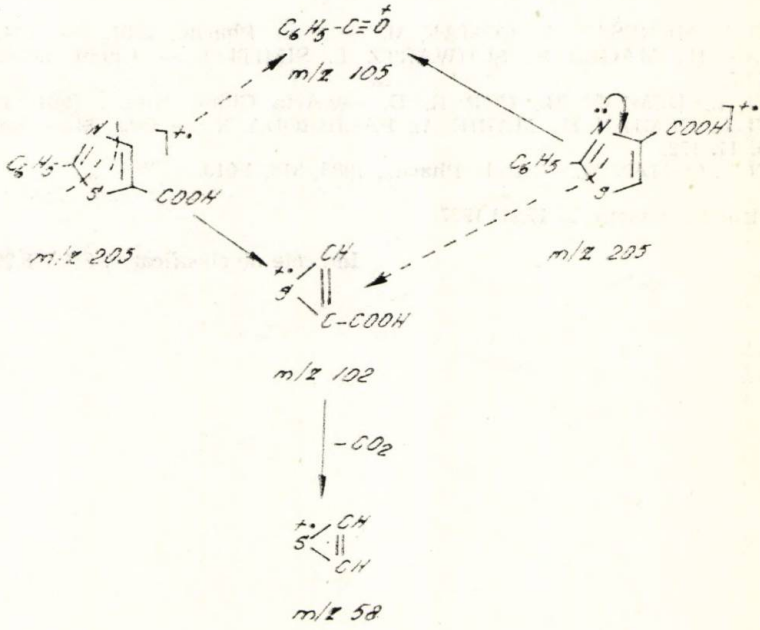


Fig. 8

În sprijinul acestor propuneri pledează măsurarea potențialelor de ionizare și de apariție a ionilor benzoil și trenium pentru ambii acizi (7).

O rearanjare de schelet premergătoare fragmentării a fost semnalată și în cazul 2-aril-4-hidroximetil-5-acetil-tiazolului (5).

Configurația cetoximelor unor 2-aril-4-acetil-tiazoli a fost confirmată pe baza schemelor de fragmentare a amidelor obținute prin transpoziția Beckmann (9). De asemenea, structura unor nitroderivați obți-

nuți prin nitrarea 2-anilino-4-clormetil-tiazolului a putut fi stabilită pe baza comportării lor sub impact electronic (10).

Se poate deci considera că, deși foarte asemănătoare, spectrele de masă ale unor derivați 4- și respectiv 5-substituiți ai tiazolului prezintă diferențe suficiente cauzate de factori electronici și sterici, care să facă posibilă identificarea lor.

Păstrarea individualității fiecărui heterociclu a făcut de asemenea posibilă stabilirea structurii unor tiazolo (3,2-b)-1,2,4-tiazoli (11), precum și a unor tiazolo (4,5-4)-piridazine (12).

BIBLIOGRAFIE

1. CLARKE G. M., GRIGG R., WILLIAMS D. H. — J. Chem. Soc. (B), 1966, 339.
2. TABACCHI R. — Helv. Chim. Acta, 1974, 57, 324.
3. AUNE I. P., METZGER I. — Bull. Soc. Chim. France, 1972, 9, 3 536.
4. SIMITI I., DEMIAN H., LUPUȚIU G., MUNTEANU R. — Org. Mass Spectrom., 1977, 12, 236.
5. DEMIAN H., COMAN M., MUREȘAN A., IOVANOV I., SIMITI I. — Org. Mass. Spectrom., 1978, 13, 504.
6. BOJESEN I. N., HOG I. H., NIELSEN I. T., PETERSEN I. B., SCHAUMBURG K. — Acta Chem. Scand., 1971, 25, 2 739.
7. DEMIAN H., SIMITI I., PALIBRODA N. — Org. Mass Spectrom., 1984, 19, 196.
8. SIMITI I., MUREȘAN A., COMAN M. — Arch. Pharm., 1981, 314, 744.
9. DEMIAN H., MAGER S., SCHWARTZ I., SIMITI I. — Chem. zvesti, 1979, 33, 387.
10. SIMITI I., DEMIAN H., POP R. D. — Acta Chim. Hung., 1984, 115, 299.
11. SIMITI I., DEMIAN H., MĂRIE A., PALIBRODA N. — Org. Mass Spectrom., 1980, 11, 172.
12. SIMITI I., COMAN M. — Arch. Pharm., 1983, 316, 1 013.

Articol intrat în redacție la 17.III.1987.

Indicele de clasificare : 616.778.296:545.84

Cercetări în seria metilxantinelor. *Nota V.* Unele proprietăți farmacodinamice și farmacocinetice ale 2,2,2-tricloro-1-(8-teofilinil hidrazino)-etanolului (TH—1506)

I. Hăulică *, M. Nechifor **, Gh. Dănilă ***, V. Dorneanu ****, D. D. Brănișteanu *, E. Teslaru **

În această lucrare ne propunem evidențierea altor caractere farmacodinamice și farmacocinetice ale derivatului metilxantinic de sinteză 2,2,2-tricloro-1-(8-teofilinil-hidrazino)-etanolul, denumit convențional TH-1506. Aceste date vin să completeze imaginea farmacologică a acestei substanțe, a cărei prezentare am început-o într-o lucrare anterioară (1).

Cercetările noastre se încadrează în gama largă de studii ce se întreprind azi în seria derivaților xantinici — substanțe cu largi utilizări în terapeutica actuală — în vederea aprofundării cunoștințelor privind mecanismul lor de acțiune sau a evidențierii de noi însușiri farmacologice.

MATERIAL ȘI METODĂ

În cadrul acestei lucrări s-au realizat :

a) Testarea acțiunii compusului TH-1506 pe vasele coronare ;

b) Studiul interacțiunii compusului TH-1506 cu adenozina la nivel coronarian ;

c) Studiul farmacocinetic al compusului TH-1506 ;

d) Determinarea acțiunii compusului TH-1506 la nivelul joncțiunii neuromusculare striate ;

e) Studiul toleranței locale la administrarea parenterală a compusului TH-1506.

a) *Pentru determinarea acțiunii* compusului TH-1506 asupra debitului coronarian s-a utilizat preparatul clasic Langendorff de inimă izolată de șobolan perfuzată *in vitro*.

S-a lucrat pe șobolani albi, masculi cu greutăți cuprinse între 150—200 g crescuți în condiții obișnuite de laborator.

Animalele au fost anesteziate cu Nembutal 0,1 g/kg i.p. După anestezie animalele au fost imobilizate și li s-a deschis cușca toracică, canulîndu-se artera aortă deasupra emergenței coronarelor și vena cavă

* Disciplina de Fiziologie, I.M.F. Iași
** Disciplina de Farmacologie, I.M.F. Iași
*** Disciplina de Chimie Farmaceutică, I.M.F. Iași
**** Disciplina de Chimie Analitică, I.M.F. Iași

superioară, cu canule de sticlă sau teflon. După ligatura venei cave inferioare și a venelor pulmonare, cavitățile cordului au fost spălate cu ser Tyrode rece, hiperoxigenat și întregul preparat a fost transferat în sistemul de perfuzie. Între momentul deschiderii toracelui și momentul începerii perfuziei nu au trecut mai mult de 3—4 minute. Perfuzia s-a realizat cu ser Ringer la 38°C, permanent barbotat cu un amestec O_2/CO_2 (95/5 vol/vol). Exteriorul inimii a fost în permanență scăldat de un flux de ser identic cu cel din sistemul de perfuzie. În aceste condiții inima își menține activitatea 2—6 ore. Presiunea de perfuzie a fost asigurată prin cădere liberă și menținută constantă la 60 mmHg.

Viabilitatea preparatului a fost permanent urmărită electrocardiografic cu ajutorul a doi electrozi plasați pe suprafața inimii, conectați la una dintre derivațiile bipolare ale unui cardiomonitor.

Efluentul coronar s-a colectat cu ajutorul unei canule plasate în vena cavă, iar debitul s-a determinat prin înregistrarea numărului de picături pe unitatea de timp, cu ajutorul unui numărător cu fotodiodă, conectat cu un sistem potențiometric de înregistrare pe hîrtie, cu viteză constantă de derulare.

Compusul TH-1506 a fost solvit în trei solvenți diferiți, după cum urmează :

— N,N-dimetilacetamidă (soluția fiind codificată 1506) ;

— apă conținînd 0,8% etanolamină (soluția fiind codificată 1506 I) ;

— N,N-dimetilacetamidă conținînd 0,8% etanolamină (soluția fiind codificată 1506 II).

Concentrația celor trei soluții a fost 3,57% (0,1 M).

Separat s-a testat acțiunea N,N-dimetilacetamidei asupra coronarelor.

Datele obținute au fost interpretate statistic cu ajutorul testului Student (t).

b) *Pentru studiul interacțiunilor* dintre compusul TH-1506 și adenozină s-a utilizat modelul experimental pe cord de șobolan izolat descris mai sus. Adenozina a fost administrată în doză de 5.10^{-3} M.

Pe lîngă cele trei soluții conținînd compusul TH-1506, separat au fost cercetați încă doi compuși metilxantinici : Oxifilina și Teofilina, concentrațiile utilizate fiind de 10^{-6} M.

c) *Studiul farmacocinetic al compusului TH-1506* a urmărit determinarea concentrației plasmatice a acestuia, după administrare *per os*.

S-a lucrat pe șobolani albi, de ambele sexe, cu greutăți cuprinse între 150—200 g, crescuți în condițiile obișnuite de laborator. Animalele nu au fost private de apă și sare, iar hrana a fost obișnuită.

Compusul TH-1506 a fost administrat sub formă de soluție apoasă cu sonda endogastrică în doze de 100 mg/kgcorp și 20 mg/kgcorp.

Determinările spectrofotometrice ale concentrațiilor plasmatice ale compusului TH-1506 s-au efectuat la următoarele intervale de timp după administrare : 0,5 oră, 1 oră, 2 ore, 3 ore, 4 ore, 6 ore, 10 ore, 24 ore.

d) *Determinarea acțiunii compusului TH-1506* asupra eliberării de mediator (acetilcolină) din regiunea presinaptică și plăcii motorii s-a

făcut prin metode microelectrofiziologice pe mușchiul cutanat pectoral de batracian (Rana *Ridibunda*).

e) *Studiul toleranței locale a compusului TH-1506* s-a efectuat pe un lot de 10 iepuri, de ambele sexe, cu greutăți cuprinse între 1,8 și 3,2 kg, crescuți în condiții obișnuite de laborator.

S-a efectuat depilarea unei regiuni cu diametrul de 3 cm la nivelul feței superioare a fiecărei urechi. La nivelul urechii stîngi s-a administrat intradermic 0,15 ml ser fiziologic, iar la nivelul urechii drepte un volum egal din soluția 1506 I (concentrație 3,57%).

S-a determinat diametrul zonei de congestie la ambele urechi, la intervale de tip diferite : 24 ore, 48 ore, 72 ore, 7 zile.

A fost urmărită eventuala apariție a zonelor de necroză.

REZULTATE

a) Efectele compusului TH-1506 sub forma celor trei soluții (1506, 1506 I și 1506 II) asupra fluxului coronarian raportate la fluxul coronarian de repaus considerat 100%, sînt exprimate în tabelul I.

Tabelul I

Efectele compusului TH—1506 aplicat *in vitro* asupra debitului coronarian pe preparat Langendorff de inimă de șobolan

Compusul administrat	*Concentrația (M)*					
Soluție 1506 %	5×10^{-7} +5	1×10^{-6} +8	5×10^{-6} +70	1×10^{-6} +90	5×10^{-5} +95	1×10^{-4} +210
N	8	8	8	8	8	8
Soluție 1506 I %	+5	+7	+95	+15	+310	+330
N	8	9	9	9	8	9
Soluție 1506 II %	+1	+2	+85	+110	+240	+240
N	6	6	6	8	8	5

b) Aplicarea în bolus a unei doze de 5×10^{-3} M adenozonă (ADO) a determinat creșteri de 50% a fluxului coronarian. În aceste condiții efectul compusului TH-1506 (sub forma soluțiilor 1506, 1506 I, 1506 II), teofilinei și exofilinei, la concentrații de 10^{-6} M (prea mică pentru a da prin ea însăși modificări semnificative de flux coronar) asupra acțiunii adenozinei este prezentată în figura 1.

c) Curbele reprezentînd concentrațiile plasmatice ale compusului TH-1506 administrat *per os* cu sonda endogastrică la șobolan sînt prezentate în figura 2.

d) Studiul eliberării mediatorului din terminațiile presinaptice de la nivelul joncțiunii neuromusculare striate de broască arată o creștere a cantităților de acetilcolină eliberate în cursul stimulării electrice. Conținutul cuantal al descărcărilor de acetilcolină a crescut proporțional cu doza administrată. Dacă sub actiunea teofilinei (doze de 5×10^{-6} — 5×10^{-5} M) se produc creșteri de circa 30%, eliberarea maximă de

acetilcolină, compusul TH-1506 (soluția 1506) în aceleași concentrații determină o eliberare mai mare de acetilcolină la stimularea electrică, maximum eliberării ajungînd la 40%.

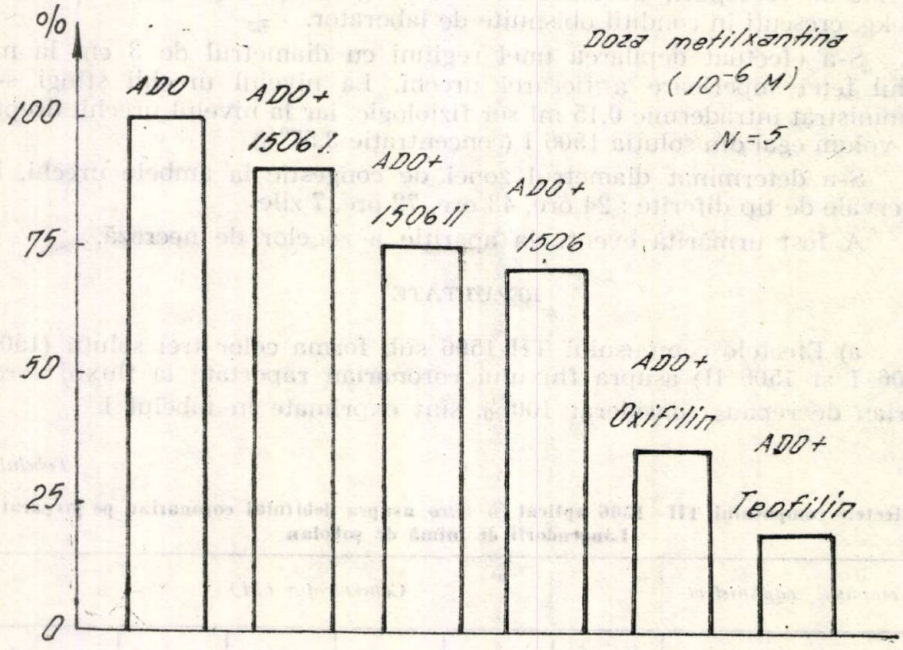


Fig. 1

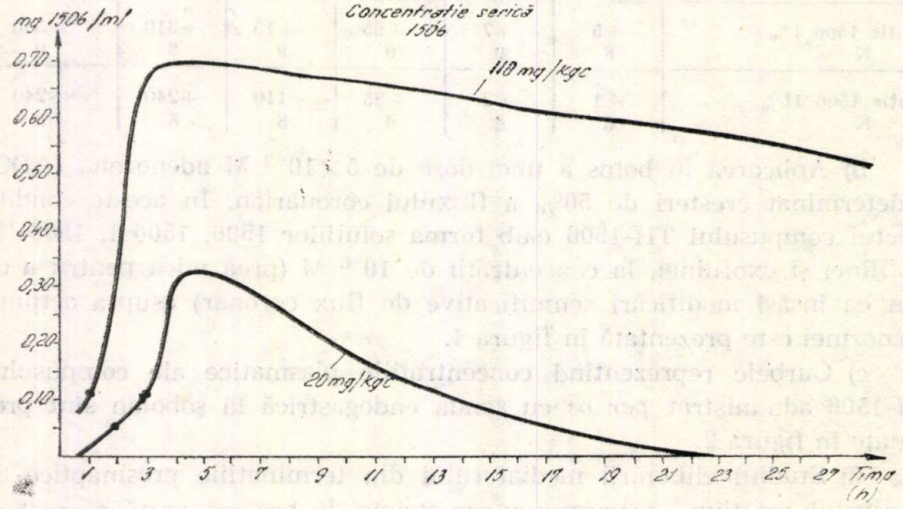


Fig. 2

e) Diametrul mediu al zonelor congestive la cele două urechi ale iepurilor în intervalul de timp studiat este arătat în tabelul II.

Nu s-au înregistrat zone de necroză la nici unul din animale.

Tabelul II

Lotul de animale	*Diametrul zonei de congestie (mm)*			
	24 ore	*48 ore*	*72 ore*	*7 zile*
Martor	3,2+0,21	2,4±0,18	1,0+0,32	punctiform
Compusul TH-1506	4,5+0,17	4,1+0,27	3,4+0,11	1,3+0,31

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Compusul TH-1506 sub forma celor trei soluții (1506, 1506 I și 1506 II) produce o creștere importantă a fluxului coronarian, comparativ cu valorile martor. Cele mai mari creșteri ale fluxului coronarian le conferă soluția 1506 I (solventul fiind apa) care la doza de 10^{-4} crește fluxul coronarian de 3,3 ori față de valorile de referință, iar la doza de 5×10^{-5} M crește fluxul coronarian cu 310%. Este vorba de o creștere semnificativă a fluxului coronarian.

Vasodilatația coronariană combinată cu acțiunea de scădere a tensiunii arteriale sistolice și diastolice, prezentată de unii dintre noi în lucrări anterioare, sînt principalele efecte farmacodinamice de mare utilitate terapeutică a acestui compus.

Diferențele ce apar între acțiunile coronarodilatatoare ale celor trei forme de condiționare ale compusului TH-1506 se datoresc acțiunii coronariene proprii solvenților. În prima variantă de solubilizare a compusului TH-1506 am folosit drept solvent N,N-dimetilacetamida, utilizat ca vehicul pentru unele soluții injectabile. Cercetările noastre au arătat că N,N-dimetilacetamida ca atare, reduce debitul coronarian cu 20—25%, comparativ cu valorile de repaus.

Pragul de declanșare a efectului coronarodilatator al compusului TH-1506 se situează la valori de 10^{-6} M. În jurul dozei de 10^{-4} se obțin efectele coronarodilatatoare maxime. După atingerea acestor valori creșterile ulterioare ale dozelor de compus TH-1506 nu produc o mărire a vasodilatației.

Ca și alți derivați xantinici (2, 10) compusul TH-1506 se comportă ca un antagonist competitiv pe receptorii adenozinici, dar acest efect este mult mai redus decît cel al oxifilinei și de 3—4 ori mai mici decît al teofilinei. El prezintă avantajul că pe lîngă un efect vasodilatator coronarian propriu manifestă o slabă acțiune de antagonizare a efectelor coronarodilatatoare ale adenozinei endogene, efecte antagonice mult mai reduse față de alți derivați xantinici.

Opiniem că mecanismul de acțiune al compusului PH-1506 cuprinde, alături de acțiunea pe receptorii adenozinici menționată anterior și acțiunea asupra fosfodiesterazei și, posibil, un efect musculotrop prin alt mecanism, acestea din urmă fiind de fapt mecanismele de producere a vasodilatației coronariene.

Toleranța locală a compusului TH-1506 condiționat sub formă de soluție injectabilă de concentrație 3,57% este bună, zonele de congestie sînt reduse ca dimensiuni ; nu apar zone de necroză. Aceste fapte arată posibilitatea unor repetate administrări parenterale ale compusului, fără riscul apariției unor efecte secundare locale.

Administrarea pe sondă endogastrică a unor doze moderate de compus TH-1506 cum este cea de 20 mg/kgcorp produce nivele plasmatice suficient de înalte pentru o acțiune eficientă de scădere a tensiunii arteriale și coronarodilatație. Buna absorbție orală ca și menținerea unor nivele serice suficient de ridicate timp de 8—10 ore, permit o administrare orală la intervale de minimum 8 ore sau chiar mai mare.

Acțiunea asupra eliberării de cuante de mediator în joncțiunea neuromusculară striată ar putea avea o semnificație în acțiunile farmacodinamice în situația cînd compusul TH-1506 ar potența și eliberarea altor mediatori sinaptici în organism.

Compusul TH-1506 se înscrie pe linia unor derivați xantinici cu multiple și utile acțiuni farmacodinamice (3). Spre deosebire de alți derivați xantinici care au o acțiune antagonică pe receptorii adenozinici, superioară teofilinei (așa cum este 8-fenilteofilina) (2, 9), compusul TH-1506 manifestă o acțiune mult mai redusă decît cea a teofilinei pe receptorii adenozinici. Deoarece adenozina are în general în periferie un efect de inhibare a neurotransmisiei colinergice (2) este probabil că o parte din efectul compusului TH-1506 de potențare a eliberării de acetilcolină să se facă și pe calea antagonizării unor acțiuni adenozinice.

Datele obținute de noi concordă cu cele ale autorilor Silinsky (8), Ribeiro și Walker (5) care arată că adenozina deprimă transmisia colinergică în joncțiunea neuromusculară striată și că teofilina antagonizează acest efect adenozinic.

În 1985 Rubanyi și Paul (6) au arătat că cel puțin o parte din vasodilatația adenozinică este datorată unor lipide de tip prostaglandinic rezultate din metabolismul acidului arahidonic.

Blocarea cu indometacin a ciclooxigenazei crește vasodilatația coronariană dată de adenozină și de beta-stimulantele adrenergice dar nu afectează acțiunea coronariană a acetilcolinei și nitroprusiatului de sodiu (7). Unii derivați ai teofilinei ar putea acționa coronarodilatator eventual și prin reducerea sintezei unor lipide biologice active coronaroconstrictoare așa cum sînt tromboxanii.

Datele obținute de noi arată că derivatul TH-1506 posedă utile efecte farmacodinamice, explorarea mecanismelor acestora fiind în plină desfășurare.

BIBLIOGRAFIE

1. DĂNILĂ GH., NECHIFOR M. — Farmacia (Buc.), 1986, 34, 2, 87.
2. BURNSTOCK G., HOYLE H. V. C. — Br. J. Pharmacol., 1985, 85, 291.
3. LEVALLOIS C., BONNAFOUS J. C., FRANÇOISE M. A., SABLAYROLLEO C., CHAPAT J. P., MANI J. C. — Biochem. Pharmacol., 1984, 33, 14, 2 253.
4. NECHIFOR M., DĂNILĂ GH. — Simpozionul de Farmacodinamie, Timișoara, 1983, p. 214.
5. RIBEIRO J. A., WALKER J. — Br. J. Pharmacol., 1975, 54, 213.
6. RUBANY G. M., PAUL R. J. — Blood vessels, 1985, 22, 209.
7. RUBANY G. M., VANHOUTTE P. M. — Circul. Res., 1985, 56, 117.
8. SILINSKY E. M. — Br. J. Pharmacol., 1980, 71, 191.
9. SMELLIE F. N., DAVIES C. W., DALY J. W., WELIS J. N. — Life Sci., 1979, 24, 2 475.
10. SVEDMYR K., MELLSTRAND T., SVEDMYR I. V. — Allergy, 1982, 37, 111.

Articol intrat în redacție la 23.III.1987

Indicele de clasificare : 615.761.64—033

Cercetarea acţiunii gastroprotectoare a unor fracţiuni extractive obţinute din *Hiperici Herba* pe ulcere experimentale, la şobolani

Anişoara Hrişcu. Ursula Stănescu, A. Ionescu, Aneta Verbuţă, Florica Guşeţoaia

Institutul de medicină şi Farmacie Iaşi
Disciplina de Farmacodinamie

REZUMAT

S-au preparat trei fracţiuni extractive din partea aeriană înflorită a speciei Hypericum perforatum : *soluţia extractivă uleioasă, concentratul diclormetanic şi concentratul metanolic.*

Investigaţiile acţiunii gastroprotectoare, antiulceroase s-au făcut prin două modele experimentale : ulcerul provocat la şobolani cu acid acetilsalicilic şi cu alcool etilic 96°. Au dovedit acţiune antiulceroasă soluţia extractivă uleioasă şi concentratul metanolic, mai activ decît produsul de referinţă Calmogastrin.

Eficacitatea aproximativ egală dintre Oleum Hyperici *şi concentratul metanolic scoate în evidenţă avantajul economic în privinţa obţinerii soluţiei extractive uleioase.*

S-a confirmat astfel potenţa terapeutică reală a speciei Hypericum perforatum *utilizată în medicina populară atît intern cît şi extern.*

Plante medicinale *Ulcer gastric*
Extracte *Experiment*

Una din problemele gastroenterologiei rămîne în continuare boala ulceroasă, fiind larg răspîndită în întreaga lume. Cercetări de mare amploare care au sporit cunoştinţele fundamentale de morfologie şi fiziologia stomacului normal şi ulceros au dus la fundamentarea unor concepţii patogenetice noi.

Plecînd de la utilizarea ca cicatrizant în medicina tradiţională europeană a maceratului uleios de sunătoare (2, 5, 8) cunoscut sub denumirea de *Oleum Hyperici,* ne-am propus să verificăm experimental, pe animale de laborator, valoarea terapeutică a acestui preparat în comparaţie cu alte două fracţiuni extractive obţinute în condiţii de laborator.

Am inclus în studiu alături de *Oleum Hyperici* şi cele două concentrate obţinute din partea aeriană înflorită a speciei *Hypericum perforatum,* concentratul diclormetanic conţinînd fracţiunile lipofile, iar cel de al doilea substanţele metanol-solubile.

La toate aceste 3 preparate am cercetat o eventuală acţiune gastroprotectoare, antiulceroasă utilizînd două modele experimentale.

1. *Obținerea soluției extractive uleioase (Oleum Hyperici)* sub formă de macerat s-a făcut după următorul procedeu menționat în literatură (5) : 100 g pulbere vegetală obținută prin pulverizarea părții aeriene a plantei *Hypericum perforatum* a fost umectată cu 100 ml alcool 70°. După 24 de ore s-au adăugat 1 000 g ulei de floarea soarelui, iar amestecul obținut s-a menținut pe baia de apă în fierbere timp de 3 ore, agitînd din cînd în cînd. Maceratul obținut s-a păstrat la rece timp de 3 zile și apoi s-a filtrat prin tifon. Conservarea s-a făcut la loc răcoros, ferit de lumină, în sticlă brună, bine închisă.

Este o soluție uleioasă cu miros caracteristic produsului vegetal, limpede, de culoare roșie brună, ceea ce dovedește prezența hipericinei.

2. *Obținerea fracțiunilor extractive din Hyperici herba.*

În scopul fracționării componentelor active, materialul vegetal (100 g) constînd din partea aeriană înflorită de *Hypericum perforatum* a fost supus unei extracții cu un solvent lipofil (diclormetan), într-un aparat cu circuit continuu, urmată apoi de epuizarea produsului vegetal cu metanol.

S-au obținut astfel două extracte dintre care cel diclormetanic conține principiile puternic lipofile, în timp ce în extractul metanolic sînt prezente substanțe cu caracter intermediar, printre care și hipericina.

Ambele extracte au fost supuse ulterior concentrării, sub presiune redusă, într-un aparat tip rotavapor. Concentratul diclormetanic (C_1) în cantitate de circa 8 g se prezintă sub forma unei pulberi, de culoare brun-verzuie, cu miros caracteristic de sunătoare în timp ce concentratul metanolic (C_2) cîntărind circa 16 g are aspectul unei mase vîscoase, de culoare roșie-vișinie, datorată compușilor antrachinonici.

3. *Determinarea calitativă a principalelor grupe de principii active* din fracțiunile C_1 și C_2 s-a efectuat cu ajutorul unor reacții chimice calitative specifice.

S-au identificat în C_1 : gliceride ale unor acizi grași superiori, substanțe triterpenice, agliconi antrachinonici, carotenoide și terpenoide.

În C_2 s-au pus în evidență : derivați antrachinonici, flavonoide, taninuri catehice, compuși cu structură triterpenică.

Avînd în vedere compoziția chimică complexă a ambelor fracțiuni, s-a efectuat în studiu cromatografic pe strat subțire urmărindu-se în special evidențierea componentelor polifenolice, triterpenice și terpenoidice. S-a constatat astfel că, așa cum era de așteptat, concentratul metanolic (C_2) prezintă un număr mai mare de componente polifenolice (deci și antrachinonice) decît C_1, în timp ce fracțiunile terpenoidică și triterpenică sînt mult mai numeroase în cazul extractului diclormetanic (C_1). De remarcat că spectrul componentelor aparținînd aceleiași grupe de substanțe este în toate cazurile diferit pentru C_1 față de C_2.

4. *Cercetarea eficacității gastroprotectoare în ulcerele provocate cu acid acetilsalicilic.* Șobolani (120—230 g) ținuți la post timp de 24 ore cu apă *ad libitum*, în grupe de cîte 5, au primit intragastric 200 mg/kgcorp acid acetilsalicilic sub formă de suspensie în mucilag de gumă arabică 1% (1, 6). Cu 30 minute înainte de administrarea acidului acetilsalicilic loturile tratate cu cîte 2 ml ulei de floarea soarelui și produsele de cercetat după cum urmează :

Lotul 1 — lot martor, primește numai 2 ml ulei de floarea soa-

relui/șobolan ;

Lotul 2 — lot tratat cu Calmogastrin, substanță de referință, în doză de 100 mg/kgcorp, doză obținută prin extrapolarea dozei terapeutice de la om la șobolan în funcție de suprafața corporală ;

Lotul 3 — lot tratat cu 2 ml *Oleum Hyperici.*

Acest lucru ne-a determinat să administrăm același volum de ulei de floarea-soarelui și la celelalte loturi, pentru a putea uniformiza aprecierea efectului terapeutic datorat numai principiilor active.

Lotul 4 — lot tratat cu 80 mg/kgcorp concentrat metanolic (C_2) dizolvat în apă distilată alcalinizată la pH = 7,5 ;

Lotul 5 — lot tratat cu 80 mg/kgcorp concentrat diclormetanic dizolvat în apă distilată alcalinizată la pH = 7,5 ;

În fixarea acestor doze am ținut seama de faptul că în urma procesului de extracție compoziția în principii active din cei 2 ml de soluție extractivă uleioasă este aproximativ egală cu cea existentă în cele 100 mg de plantă ce conține doza de 80 mg/kgcorp de principii active din cele 2 concentrate, corespunzător randamentului de extracție.

Șobolanii s-au sacrificat prin anestezie cu eter după 2 ore, de la administrarea acidului acetilsalicilic. După laparotomie și clamparea pilorului și cardiei, stomacul se secționează de-a lungul marii curburi.

Volumul și pH-ul conținutului gastric s-au măsurat după centrifugarea acestuia la 3 000 rotații/minut, timp de 15 minute (7, 10).

Stomacul s-a spălat cu soluțe salină 9‰, iar leziunile mucozale gastrice au fost examinate cu o lupă ce mărea de 10 ori (4, 6).

Leziunile gastrice experimentale au fost apreciate ca număr total de ulcere individuale dar și cu ajutorul unui scor semicantitativ de evaluare (Szabo, 1985). Scorul utilizat a fost următorul :

0 = mucoasă normală ;

1 = 1—4 mici puncte hemoragice ;

2 = 5 sau mai multe puncte hemoragice sau benzi hemoragice pînă la 4 mm ;

3 = eroziuni mai lungi decît 5 mm sau hemoragii confluente.

Datele obținute sînt prezentate ca medie ± deviația standard în tabelul I.

Coeficientul de protecție a fost calculat după formula :

$$C_p = \frac{\text{indice de ulcer lot martor} \times \text{indice de ulcer lot tratat}}{\text{indice de ulcer lot martor}} \times 100$$

Indicele total de ulcer reprezintă suma scorului obținut la fiecare lot (1, 14).

De asemenea, s-a calculat inhibiția % a producerii leziunilor ulceroase din raportul valorii medii a numărului de ulcere la animalele tratate față de media lotului martor (6).

5. *Cercetarea eficacității gastroprotectoare în ulcere provocate cu alcool 96°.* Șobolani (8—125 g) ținuți la post timp de 24 ore cu *ad libitum* în grupe de cîte 5, au primit cu sonda intragastrică 1 ml alcool 96° (3, 4, 10, 12). Cu 30 de minute înaintea administrării alcoolului loturile primesc 1 ml ulei de floarea soarelui și jumătate din dozele modelului experimental anterior, așa cum sînt redate în tabelul II. Micșorarea dozelor a avut drept scop cercetarea menținerii eficacității la doze mai mici.

După 1 oră de la administrarea etanolului, animalele s-au sacrificat după protocolul amintit anterior. S-a apreciat numărul de ulcere în-

dividuale. Deoarece leziunile gastrice experimentale variază în funcție de agentul necrozant, acestea s-au evaluat utilizînd două modele de scor : scorul Szabo (11) utilizat în modelul anterior și scorul Chiantarelli (10). S-a determinat inhibiția % și coeficientul de protecție după formulele stabilite.

Tabelul I

Acțiunea extractelor din *Hypericum perforatum* asupra ulcerului indus cu acid acetilsalicilic, la șobolani

Lotul martor	*Doza mg/kg corp p.o.*	*Nr. total ulcere (m ± s)*	*Inhibiția (%)*	*Indice de ulcer Cp %***	*pH-ul sucului gastric*	*Volum mediu suc gastric (ml)*
Acid acetilsalicilic	200	23,6±4,2	—	14	2,52	1,54
Calmogastrin	100	9,6±8,7 p<0,01	59,33	8 42,85	3,15	2,16
Soluție extractivă uleioasă	2 ml	8,7±5,69 p<0,001	63,56	8 42,85	4,31	1,65
Concentrat metanolic (C_2)	80	7,6±2,1 p<0,001	67,80	11 21,42	3,23	1,94
Extractul diclormetanic (C_1)	80	19,2±5,3 N.S.*	18,65	15 −7,14	4,56	2,24

* = nesemnificativ
** = coeficient de protecție

Tabelul II

Acțiunea extractelor din *Hypericum perforatum* asupra ulcerului indus cu alcool absolut, la șobolani

Lotul martor	*Doza mg/kgcorp p.o.*	*Nr. total ulcere (m ± D.S)*	*Inhibiția %*	*Indice de ulcer (Σ scor)*		*Volum suc gastric (ml)*
				C_{p_1}** %	C_{p_2} %	
Alcool absolut	1 ml	21,7±7,7 —	—	11 —	23 —	2,4
Calmogastrin	50	9,2±6,01 p<0,01	57,61	8 27,27	12 47,82	2,9
Soluție extractivă uleioasă	1 ml	5,7±5,2 p<0,01	73,74	5 54,54	7 72,60	2,6
Concentrat metanolic	40	5,5±4,4 p<0,001	74,66	5 54,54	8 65,21	2,9
Concentrat diclormetanic	40	11,7±9,2 N. *	43,69	8 27,27	15 34,78	2,9

* = nesemnificativ
** = coeficient de protecție

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Datele experimentale incluse în tabelul I privind eficacitatea gastroprotectoare a fracțiunilor extractive din *Hypericum perforatum*, evidențiază o scădere a numărului de ulcere provocate prin acid acetilsalicilic. Această diminuare a acțiunii iritante gastrice a acidului acetilsalicilic cu 59,38% din Calmogastrin și respectiv cu 63,14% după *Oleum Hyeperici* și 67,8% după concentratul metanolic este semnificativă din punct de vedere statistic.

Concentratul diclormetanic în acest experiment a determinat formarea unor ulcere confluente, formate din benzi hemoragice bine delimitate, mai extinse ca suprafață decît la martorii care au primit numai acid acetilsalicilic și care prezentau numai puncte hemoragice. Așa se explică faptul că numărul de ulcere la concentratul diclormetanic a fost mai mic (2, 19), dar prin înmulțirea diametrelor opuse măsurate la fiecare leziune și șobolan a fost în medie de 35 mm^2 la acest lot (14). Acțiunea iritantă gastrică a concentratului diclormetanic este susținută și de valoarea negativă a coeficientului de protecție (—7,14%).

Coeficientul de protecție, calculat în funcție de indicele de ulcer, avînd la bază scorul Szabo, evidențiază o protecție egală între Calmogastrin administrat în doze terapeutice și *Oleum Hyperici* (C_p =42,85%).

Menționăm că acest scor semnificativ utilizat de Szabo și colab. (1985) a dovedit o corelație fidelă comparativ cu rezultatele obținute prin măsurări stereomicroscopice care aveau drept scop urmărirea cantitativă a extinderii leziunilor gastrice experimentale.

Indicele de ulcer la concentratul metanolic fiind ceva mai mare = 11, pune în evidență o protecție mai mică comparativ cu *Oleum Hyperici*.

Măsurîndu-se volumul și pH-ul sucului gastric cu scopul de a pune în evidență o influență asupra acestor doi parametri, am găsit că volumul nu este influențat, deci produsele testate și-ar instala efectul protector nu prin acțiunea hiposecretoare ci prin creșterea apărării mucoasei împotriva autodigestiei prin suc gastric (12). În schimb, pH-ul suferă o creștere atît la produsul de referință Calmogastrin (pH = 3,15) cît și la soluția extractivă uleioasă (pH = 4,31), respectiv (pH = 3,23) în cazul concentratului metanolic, față de lotul martor (pH = 2,52).

Deci produsele cercetate își explică acțiunea gastroprotectoare și prin această ușoară acțiune antiacidă.

Datele recente din literatură (10, 14) arată că pretratamentul oral cu o serie de iritanți slabi ca etanol 20% sau chiar 50% oferă protecție față de necroza gastrică indusă la șobolani prin concentrații înalte din aceiași iritanți. Acest tip de protecție numit „citoprotecție" s-a atribuit capacității iritanților slabi de a crește nivelul de prostaglandine citoprotectoare în mucoasa gastrică prin stimularea biosintezei lor, printr-un mecanism independent de activitatea antisecretorie (3, 4, 12).

Studii recente au arătat că există și alți agenți citoprotectori în afară de prostaglandine (4). Rezultatele experimentale incluse în tabelul II evidențiază o inhibiție a producerii ulcerelor prin alcool absolut cu 56,7% în cazul produsului de referință și în proporție mai mare și aproximativ egală la celelalte două fracțiuni extractive : 73,74% pentru *Oleum Hyperici* și respectiv 74,67% pentru concentratul metanolic.

Și prin acest model experimental concentratul diclormetanic a dovedit o eficacitate nesemnificativă din punct de vedere statistic.

Calcularea C_p ținînd seama de scorul Szabo a evidențiat o protecție egală între soluția extractivă uleioasă și concentratul metanolic de 54,54%. Acest rezultat ar pleda pentru avantajul economic privind obținerea mai ușor a soluției extractive uleioase, chiar și în condiții casnice.

Se confirmă astfel prin date experimentale eficacitatea terapeutică reală a așa-numitului „unt de sunătoare" utilizat în medicina populară ca produs cu acțiune cicatrizantă, antiulceroasă.

Calculînd C_p și prin scorul Schiantarelli (10) în scopul evaluării mai exacte a gradului de lezare a mucoasei gastrice, s-a scos în evidență că potențialul protector cel mai mare îl are *Oleum Hyperici* ($C_p = 72,6\%$) urmată de C_2 ($C_p = 65,2\%$). Volumul sucului gastric nu a suferit modificări, deci preparatele cercetate nu acționează protector ca hiposecretoare ci prin alt mecanism.

Biosinteza epitelială a mucoproteinelor este deficitară după ingestia de acid acetilsalicilic, iar alcoolul reduce sinteza de galactozamină și debitul mucosubstanțelor în sucul gastric. Aceste modificări au loc și în condiții de stres (3, 9, 13).

Eficacitatea protectoare față de leziunile gastrice induse cu acid acetilsalicilic și alcool a soluției extractive uleioase și concentratului metanolic ambele de culoare roșie intensă ce denotă prezența hipericinei alături de taninuri antrachinone, compuși triterpenici s-ar explica prin acțiunea astringentă, antiseptică, cicatrizantă a principiilor active.

Rezultatele experimentale obținute demonstrează eficacitatea terapeutică reală a principiilor active extrase din *Hypericum perforatum* ceea ce ne îndreptățește să recomandăm utilizarea acestor preparate atît pentru uz extern în tratamentul arsurilor, hemoroizilor, ajutînd la refacerea straturilor superficiale ale epidermei cît și intern în ulcerul gastric și duodenal pentru refacerea epiteliilor de la nivelul leziunilor mucozale gastro-duodenale.

Avînd în vedere modul relativ simplu de obținere și la îndemîna oricui, considerăm că este un produs de origine vegetală cu eficacitate complexă, care ar trebui să nu lipsească din farmacia oricărei familii ținînd seama de larga răspîndire a drogului în flora spontană a țării noastre.

CONCLUZII

S-au preparat trei fracțiuni extractive din partea aeriană înflorită a speciei *Hypericum perforatum:* soluție extractivă uleioasă, concentratul diclormetanic și concentratul metanolic.

Acestor preparate li s-a făcut o analiză fitochimică calitativă pentru a diferenția compoziția chimică în principii active.

Evaluarea acțiunii gastroprotectoare antiulceroase s-a făcut față de ulcerul provocat la șobolani cu acid acetilsalicilic și cu alcool etilic 96°. Prin ambele modele experimentale s-a evidențiat o eficacitate antiulceroasă semnificativă din punct de vedere statistic în cazul soluției extractive uleioase și concentratului metanolic, mai active decît produsul de referință Calmogastrin.

Eficacitatea aproximativ egală dintre *Oleum Hyperici* și concentratul metanolic scoate în evidență avantajul economic în privința obținerii fără soncum de solvenți a primului preparat, confirmîndu-se astfel științific utilizarea lui cu bune rezultate atît intern cît și extern.

BIBLIOGRAFIE

1. BARZOGHI F., CESANE R. — Arzneimittelforschung, 1985, 9, 1 412—1 416.
2. GRIGORESCU EM., CIULEI I., URSULA STĂNESCU — Index fitoterapeutic, Edit. Medicală, București, 1986.
3. MALANDRINO S., CAMPAGNOLI G., GUIDABANI R., TONAN G. C. — Arzneimittelforschung, 1984, 34, 1, 30—31.
4. MATSUO I., KUWAYAMA H., HOH H., SEKI A., FUKUDA S. — Arzneimittelforschung, 1986, 36, 8, 1 236.
5. MOCANU S., RĂDUCANU D. — Plante medicinale în terapeutică, Edit. Medicală, București, 1983.
6. MURAKAMI M., OKETANI K., FUGISAKI H., WAKABAYASHI T. — Arzneimittelforschung, 1981, 31, 5, 799—804.
7. OGAWA M., KABAYASCHI M., HOGANIS Y., KUMAMOTS K., MURAKANIS H., NAKAMOTO H. — Arzneimittelforschung, 1984, 2, 34, 217—220.
8. POPESCU H. — Medicamente de biosinteză și extracție, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1985.
9. RÎNDAȘU G. — Ulcerele tubului digestiv, Edit. Științifică și Enciclopedică, București, 1985.
10. SCHIANTARELLI P., CODEL S., FALCO G. C. — Arzneimittelforschung, 1984, 34, 8, 885.
11. SZABO S., TRIER J. S., BROWN A., SCHNOOR J., HOMAN H. P., BRADFORD C. — J. Pharmacol. Meth., 1985, New York 13, 59—66.
12. TANAKA H. — Arzneimittelforschung, 1986, 36, 8, 1 236.
13. TEODORESCU EXARCU I. — Fiziologia și fiziopatologia digestiei, Edit. Medicală, București, 1982.
14. UEDA F., ARATANI S., MIMURA K., NAMURA A., ENOMOTO H. — Arzneimittelforschung, 1984, 34, 4, 477.

Articol intrat în redacție la 4.V.1987.

Indicele de clasificare : 615.32 Hypericum — 06:616.33—002.44

SUMMARY

Anișoara Hrișcu, Ursula Stănescu, A. Ionescu, Aneta Verbuță, Florica Gușetoaia — THE STUDY OF GASTRO-PROTECTIVE EFFECTS OF EXTRACTIVE FRACTIONS FROM *HYPERICI HERBA* IN EXPERIMENTAL ULCERS OF RATS

Three extractive fractions were prepared from the flowered aerial parts of the Hipericum perforatum species: the oil extractive solution, the dichlormethane concentrate and the metanole concentrate. The investigation of the gastro-protective effects (against ulcers) was done on two experimental models: ulcers induced in rats with acetylsalicilic acid, and with 96% ethyl alcohol. The oil extractive solution, and the methanolic concentrate have displayed antiulcerative effects. They were more active than Calmogastrin, which was the reference product. An approximatively similar efficiency was demonstrated with the two preparations, and this stresses the economical advantage with regard to the obtention of the extractive oil solution. The real therapeutic potency was demonstrated of the Hypericum perforatum species employed in folk medicine for both internal and external use.

РЕЗЮМЕ

Анишоара Гришку, Урсула Стэнеску, А. Ионеску, Анета Бербуцэ, Флорика Гуштоая — ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАЩИТНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ЖЕЛУДКА НЕКОТОРЫХ ФРАКЦИЙ-ВЫТЯЖЕК, ПОЛУЧЕННЫХ ХЗ *HYPERICI HERBA* ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЯЗВЕ У БЕЛЫХ КРЫС

Авторы приготовили три вытежные фракции из воздушной цветоносной части вида *Hypericum Perforatum*, а именно: маслянистый вытяжной раствор, дихлорметановый концентрат и метаноловый концентрат.

Исследование защитного для желудка , их противоязвенного действия было проведено при помощи двух экспериментальных моделей: язва, вызываемая у белых крыс ацетилсалициловой кислотой и язва, развивающаяся под влиянием этилового спирта 96°. Противоязвенное действие отметилось в отношении маслянистого вытяжного раствора и метанолового концентрата, которые оказались более активными, чем уже известный лекарственный препарат Кальмогастрин.

Приблизительно одинаковая эффективность двух соединений: *Oleum Hyperici* и метаноловый концентрат указывает на экономическое преимущество маслянистого вытяжного раствора.

Таким образом, подтвердилась реальная лечебная возможность вида *Hypericum Perforatum*, используемого в народной медицине как в виде внутреннего, так и наружно применяемого лекарства.

RECENZIE

Lipozomii — de la aspecte biofizice la aspecte terapeutice

Marc J. Ostro (Edit.)

Marcel Dekker Inc., apr. 1987, New York-Basel, 418 pag.

O lucrare care aduce la zi în privința remarcabilului progres în domeniul lipozomilor, a studierii acestor noi forme farmaceutice țintate, de la preparare, proprietăți biofizice și pînă la aplicațiile lor clinice în diverse domenii medicale.

Medicația administrată parenteral, de exemplu, este atît de mult „diluată" în întregul organism (sistemic), încît numai o fracțiune din medicament ajunge la locul dorit. Denumite „arhaice și ineficiente" metodele clasice de administrare a medicamentelor, sînt, în plus, și cauzele unor nenumărate efecte secundare toxice.

Lipozomii vin să ofere un nou mijloc de distribuire a medicamentului în organism. Recentele descoperiri științifice în realizarea stabilității, reproductibilității, sterilizării și evaluării eficacității lipozomilor, impun aceste noi medicamente, promit o revoluție în farmacologie, în terapia multor maladii. Interesul de încorporare în lipozomi a fost îndreptat spre medicamente cu mare valoare terapeutică — medicamentele anticanceroase, antibiotice, peptide, vaccinuri (un exemplu, amfotericina B — pentru infecțiile fungice sistemice).

Sub semnătura unui numeros colectiv de autori (19), capitolele lucrării tratează proprietățile structurale și biodistribuția lipozomilor *in vivo*, în vederea țintării medicamentelor.

Capitolele lucrării sînt următoarele :

1. Proprietățile lipozomilor dublustrat — Gruner M. S.
2. Lipozomii ca medicamente — Cullis R. P., Hope J. M., Bally B. M., Maden D. T., Mayer D. L., Janoff S. A.
3. Lipozomii polimerizați — Regen L. S.
4. Farmacocinetica lipozomilor — Hwang J. K.
5. Țintarea prin liganzi a lipozomilor — Leserman L., Machy P.
6. Lipozomii ca transportori — Alving R. C.
7. Tratamentul prin lipozomi al infecțiilor virale, bacteriene și produse protozoare — Popescu N. C., Swenson E. C., Ginsberg S. R.
8. Aplicarea lipozomilor în transportul agenților antifungali — Berstein G. L., Juliano L. R.
9. Lipozomii în diagnosticul și tratamentul cancerului — Weinstein N. J.
10. Sisteme lamelare pentru solubilizarea medicamentelor — Weiner A. L.

Bazată pe cercetări de mare valoare, lucrarea cuprinde numeroase figuri, tabele și fotografii, precum și o bibliografie cu peste 1600 referințe.

O valoroasă lucrare aduce date la zi asupra acestor forme farmaceutice ale viitorului, care se adresează biochimiștilor și farmacologilor, microbiologilor, imunologilor, biofizicienilor, biotehnologilor, oncologilor, cosmetologilor și specialiștilor în boli infecțioase.

Farm. *Silvia Chereches*

Cercetări fitoterapeutice experimentale privind rectocolita hemoragică

Aurelia Cristea *, Liliana Drăghici *, M. Petică **

REZUMAT

Am produs la șobolan, printr-un model experimental original, un sindrom asemănător rectocolitei hemoragice (colitei ulceroase) de la om.

Pe acest model experimental, am cercetat eficiența unui tratament cu plante medicinale, în asociere : Ocimum basilicum L., Polygonum aviculare L. *și* Senecio barbarifolis L.

Rectocolită hemoragică
Tratament
Plante medicinale

Tratamentul curent al rectocolitei hemoragice (colita ulceroasă) se efectuează cu corticosteroizi ca medicație imunosupresivă și antiinflamatoare, precum și cu salazopirină, sulfamidă antibacteriană (1, 11). Numeroase cazuri grave sînt refractare la tratament.

Atenția ne-a fost atrasă de un tratament particular, folosit în cîteva cazuri disperate, cu rezultate salutare și fără recidivă minimum 5 ani. Tratamentul, aplicat de Pantelie C., a fost constituit dintr-o asociere de infuzii din speciile *Ocimum basilicum* L., și *Polygonum aviculare L.* și vitamina PP.

În literatura de specialitate consultată, am găsit pentru plantele utilizate, indicații terapeutice care concură spre o eventuală utilitate în rectocolita hemoragică și anume : diverse stări hemoragice (digestive, hemoroidale etc.), enterite și sindroame diareice — pentru specia *Polygonum aviculare* L. ; enterite, stări spastice intestinale pe fond nervos și infecții intestinale — în cazul speciei *Ocimum basilicum* L. (2, 3, 12, 15).

Cercetări farmacodinamice experimentale au fundamentat științific aceste indicații terapeutice, punînd în evidență următoarele acțiuni farmacodinamice : acțiuni hemostatică, antiinflamatoare și antidiareică — pentru specia *Polygonum aviculare* L. (4) ; acțiuni antiseptică (9), sedativă (5) — în cazul speciei *Ocimum basilicum* L.

Aceste acțiuni farmacodinamice atestate, precum și indicațiile terapeutice respective verificate de practica medicală populară seculară, justifică teoretic utilizarea celor două specii în rectocolita hemoragică, cel puțin pentru tratamentul simptomatic al bolii.

* Facultatea de Stomatologie și Farmacie, Laboratorul de Farmacodinamie, București.

**Laboratorul Central de Analize Veterinare, București.

Avînd în vedere toate acestea, ne-am propus să verificăm experimental pe animale de laborator, eficacitatea acestei fitoterapii în rectocolita hemoragică. La tratament, am mai asociat și specia *Senecio barbarifolis* L., pentru care au fost evidențiate, prin cercetări farmacodinamice experimentale, acțiunile hemostatică și antiinflamatoare (6).

Datele din literatură confirmă caracterul de boală autoimună specifică de organ, al rectocolitei hemoragice (8, 10, 14).

Întrucît, în literatură, nu am găsit un model experimental al rectocolitei hemoragice, am utilizat o metodă adaptată de noi modele experimentale descrise în literatură, pentru alte boli autoimune (7, 13).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Am provocat experimental rectocolită hemoragică (colită ulceroasă), la șobolani albi de laborator.

Am testat eficacitatea unui tratament fitoterapeutic cu speciile *Polygonum aviculare* L., *Ocimum basilicum* L. și *Senecio barbarifolis* L.

1. *Metoda de producere a rectocolitei hemoragice experimentale la șobolan*

S-a lucrat cu loturi de cîte 10 șobolani albi masculi, în greutate medie de 150 g. Șobolanilor din loturile pentru experiment, li s-au injectat la 100 g corp cîte 0,1 ml adjuvant Freund în asociere cu 1 ml supernatant dintr-un broiaj de rect și colon, recoltate de la un lot de șobolani de sacrificiu.

După sensibilizare, animalele au fost tratate timp de patru săptămîni, zilnic. La trei săptămîni de la sensibilizare, au fost supuse stresului, timp de 7 zile și apoi sacrificate. Au fost recoltate probe de rect și colon descendent, de ficat, rinichi, plămîni și creier. Aceste probe au fost supuse unui examen anatomopatologic.

Obținerea broiajului de rect și colon necesar sensibilizării. La un lot de șobolani de sacrificiu s-au efectuat badijonări ale rectului și colonului descendent, timp de 7 zile, o dată pe zi, la ora 10, cu un unguent iritant conținînd 10% formaldehidă în vaselină.

Din ziua a 7-a, timp de încă 7 zile, am adăugat și stres, indus prin electrizarea intermitentă a animalelor, cîte 15 minute zilnic.

În aceste condiții, au apărut scaune sanguinolente și chiar hemoragie rectală spontană.

După aceste 14 zile, animalele au fost sacrificate. S-au recoltat rectul și colonul descendent cu aspect congestiv, conținut hemoragic și ulcerații și s-a realizat un broiaj în ser fiziologic. Supernatantul a fost utilizat pentru sensibilizarea animalelor în scopul inducerii rectocolitei hemoragice.

2. *Tratament*

Un lot a fost tratat cu o asociere de infuzii 6% obținute din cele trei specii : *Polygonum aviculare* L., *Ocinum basilicum* L. și *Senecio barbarifolis* L., cîte 1,5 ml la 100 g/corp, *per os*.

Al doilea lot a fost tratat cu Prednison sub formă de suspensie, 1,5 ml pentru 100 g/corp, *per os*. Doza de atac de 1 mg/kgcorp timp de 7 zile, a fost continuată cu o doză de întreținere de 0,5 mg/kgcorp, timp de 21 de zile.

Lotul martor a primit zilnic, timp de patru săptămîni, *per os*, apă 1,5 ml/100 g/corp.

3. *Rezultate*

Procentele de supraviețuire au fost de 50% la lotul martor și la lotul de referință tratat cu Prednison și de 70% la lotul tratat cu asocierea de infuzii de plante.

La lotul martor a apărut, după stres, hemoragie rectală. Acest fenomen nu s-a produs la loturile tratate.

După sacrificarea supraviețuitorilor, s-a observat la examenul efectuat cu lupa, pe colonul descendent și rect, următoarele :

— la lotul martor — zone întinse congestive, inflamație și edem al mucoasei, ulcerații nehemoragice, ulcere hemoragice punctiforme și mici, precum și ulcere hemoragice, perforate, mari de aproximativ 3—4 mm ;

— la lotul tratat cu Prednison — ușoară congestie și inflamație în partea terminală a colonului descendent, sigmoid și rect și într-un singur caz cîteva nișe hemoragice mici ;

— la lotul tratat cu infuzii — mucoasă aproape normală, cu mici zone ușor congestive în partea terminală a colonului descendent.

Examenul anatomopatologic a reliefat :

— la lotul martor — colită necrotică în trei cazuri și colită catarală la două cazuri ;

— la lotul tratat cu Prednison și la lotul tratat cu infuzii, în toate cazurile, colită catarală.

În *concluzie*, putem spune că am demonstrat eficacitatea speciilor *Polygonum aviculare* L., *Ocimum basilicum* L. și *Senecio barbarifolis L.*, în tratamentul unui sindrom asemănător rectocolitei hemoragice, provocat printr-un model experimental la șobolan.

BIBLIOGRAFIE

1. BERIS PH., MEISCHER P. A. — Pharmacotherapie actuelle des maladies auto-imunes, Presse Méd., 1983, 12, 41, 2 587—2 591.
2. BEZANGER-BEAUQUESNE L. — Les plantes dans la thérapéutique moderne, p. 333, 384, Maloine S. A., Paris, 1975.
3. CRĂCIUN F., BOJOR O., ALEXAN M. — Farmacia naturii, vol. I, p. 100, vol. II, p. 125, Edit. Ceres, București, 1977.
4. CRISTEA AURELIA, DRĂGHICI LILIANA — Cercetări farmacodinamice experimentale asupra speciei *Polygonum aviculare* L., Farmacia, 1987 (în curs de apariție).
5. CRISTEA AURELIA, DRĂGHICI LILIANA — Cercetări farmacodinamice experimentale asupra speciei *Ocimum basilicum* L., Farmacia, 1987 (în curs de apariție).
6. CRISTEA AURELIA, DRĂGHICI LILIANA, ISTUDOR VIORICA — Cercetări farmacodinamice experimentale asupra speciei Senecio barbarifolis L., Farmacia, 1987 (în curs de apariție).
7. DRUET PH. — Complexes immunes intratisullaires dans la pathologie experimentale, Am. Biol. Clin., 1979, 37, 3, 143—149.
8. HERMANOVICZ B. — Polymorphonuclear leucocyte function, în : Ulcerative colitis, Gastroenterol. Clin. Biol., 1982, 6, 11, 863—868.
9. BODIȘAN V., TIBORI G., TAMAȘ M. — Cercetări asupra uleiului volatil din *Ocimum basilicum L.*, Farmacia, 1983, 45.
10. LAROCHE L., RACH Y. FR. — Les maladies auto-immunes, Concours méd., 1981, 103, 23, 3 805—3 815.

11. LESAVRE PH., HOMO F., DUVAL D. — Utilisation des corticoides dans les maladies immunologiques, Rev. Prat. (Paris), 1980, 30, 15, 933.
12. MADAUS G. — Lehrbuch der Biologischen Heilmittel, vol. I, p. 669, vol. II, p. 1 411, vol. III, p. 2 192, Leipzig, 1938.
13. MONIER J. C. — Les maladies auto-immunes chez l'homme et leurs modeles spontanes et experimentaux chez l'animal, Poumon et Coeur, 1973, 29, 3, 235—257.
14. ROY C. C., ESPERANCE L. — Rolul intestinului în imunitate, Bul. Inform., 1971, 11, 10, 9—1 208.
15 SCHAUENBERG PAUL, PARIS FERDINAND — Guide des plantes medicinales, p. 114, 283, Delachaux et Niestlé S. A., Paris, 1973.

Articol intrat în redacție la 19.II.1987.

Indicele de clasificare : 616.348/.351—002.151—085.32

SUMMARY

Aurelia Cristea, Liliana Drăghici, M. Petică — PHYTOTHERAPEUTICAL EXPERIMENTAL STUDIES ON HAEMORRHAGIC RECTOCOLITIS

An original experimental model was used for inducing in rats a syndrome similar to haemorrhagic rectocolitis of humans (ulcerative colitis), and we have evaluated the efficiency of a treatment with medicinal plants in which we have associated *Ocimum basilicum* L., *Polygonum aviculare* L., and *Senecio barbarifolis* L. on this experimental model.

РЕЗЮМЕ

Аурелия Кристя, Лилиана Дрэгич, М. Петикэ — ФИТОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ХССЛЕДОВАНИЯ В СВЯЗИ С ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ РЕКТОКОЛИТОМ

При помощи оригинальной экспериментальной модели авторы вызвали у белых крыс возникновение синдрома, сходного с геморрагическим ректоколитом (язвенный колит) у человека.

На этой экспериментальной модели была исследована эффективность лечения сочетанием следующих лекарственных растений *Ocimum basilicum* L., *Polygonum aviculare* L. и *Senecio barbarifolis* L.

Conținutul în glicozide al sitosterolului în frunzele de *Xanthium spinosum* și *Xanthium italicum*

Ilona Kis, G. Rácz

I.M.F. Tîrgu Mureș, Disciplina de Farmacognozie

REZUMAT *Extract obținut din părțile aeriene ale diferitelor specii de* Xanthium (Compositae ; Asteraceae) *este utilizat în adenomul de prostată. Dintre compușii izolați, beta-sitosterolul ar putea juca un rol în această afecțiune datorită acțiunii antiinflamatorii. În extractele apoase am identificat glicozide ale beta-sitosterolului, mai ușor solubile în mediu polar, față de fitosterolii neglicozidați. În tabelele I—III sînt descrise condițiile tehnice care au permis identificarea beta-sitosterolului obținut după hidroliză acidă, alcalină și respectiv enzimatică.*

Plante medicinale
Glicozide

Diferite specii ale genului *Xanthium* sînt folosite în medicina populară. Un efect diuretic a fost semnalat de N. Leon (1903) și confirmat experimental de Elisabeta Rácz-Kotilla (1965) și de P. Petcu și colab. (1982) ; colectivul din urmă a constatat un efect favorabil în adenomul de prostată.

În terapeutică se folosește o soluție extractivă apoasă obținută din părțile aeriene ale diferitelor specii de *Xanthium* („iarba de ghimpe") și preparatul Adenostop (I.M.F. Cluj-Napoca, Laboratorul de microproducție). Compușii ce ar putea prezenta un efect antiinflamator sînt practic insolubili în apă. Pornind de la constatarea lui P. Petcu și colab. (1979) că părțile aeriene conțin fitosteroli, am urmărit posibila prezență a glicozidelor solubile în apă ale acestor compuși.

S-au elaborat metode de identificare prin cromatografie în strat subțire a acestor glicozide din care, în urma hidrolizei acide, alcaline și respectiv enzimatice se pune în libertate beta-sitosterol.

Acțiunea antiinflamatoare a „ceaiului de ghimpe" poate fi atribuită prezenței glicozidelor sitosterolului.

În flora Republicii Socialiste România genul *Xanthium (Compositae; Asteraceae)* este reprezentat de patru specii dintre care una este un element floristic eurasiatic (*X. strumarium* L.), iar trei sînt adventive (*X. spinosum* L., *X. orientale* L. și *riparium Itzigsohn* et Hertsch em. Lasch = *X. italicum* Mor. p.p.).

Xanthium spinosum este semnalat pentru prima dată în țara noastră din Banat în 1832, apoi de la Tihuța (județul Bistrița-Năsăud) în 1841 și de la Sighișoara în 1848, devenind în scurt timp o plantă ruderală invadatoare.

Utilizarea empirică a unui decoct de fructe („scăiuți") ca remediu diuretic a fost descrisă de N. Leon de la Botoșani în anul 1903 (11). *X. spinosum* este folosit și în medicina populară din Argentina în calitate de diuretic (1).

Efectul diuretic a fost confirmat experimental (16, 18). P. Petcu și colab. (16) a efectuat cercetări experimentale și clinice constatînd o scădere a greutății prostatei și obținînd rezultate bune în adenomul de prostată. În urma cercetărilor efectuate de colectivul din urmă s-a introdus în terapeutică „ceaiul de ghimpe" (PLAFAR) și s-a realizat produsul Adenostop — picături (I.M.F. Cluj-Napoca, Laboratorul de microproducție, 17).

Dintre alte acțiuni semnalate cea coleretică și antibacteriană descrisă la *X. strumarium* sînt atribuite acizilor fenolici (13, 14) respectiv lactonelor sesc viterpenice (7). Efectul stimulator asupra centrului respirator s-ar datora unor alcaloizi (22). De asemenea se semnalează un efect antileucodermic (10). Un studiu farmacologic consacrat mai multor reprezentanți ai genului *Xanthium*, mai ales privind toxicitatea fructelor a fost publicat de Härdt (8).

Xanthium strumarium poate fi dăunător vitelor dacă furajul conține într-un procent mai mare vîrfurile părților aeriene și respectiv fructe (8).

Din compoziția chimică a diferitelor specii de *Xanthium* s-au descris derivați flavonoidici (9, 13, 14), lactone sesc viterpenice (2). O glicozidă diterpenică sulfatată, carboxiatractiloza prezintă efect hipoglicemiant (6).

Alți compuși izolați din diferite specii ale genului *Xanthium* sînt trecuți în revistă de Baslas (3).

Prin prezența compușilor enumerați acțiunea antiinflamatoare semnalată la *X. riparium* (20) nu poate fi explicată. Un compus cu pronunțat efect antiinflamator, beta-sitosterolul a fost izolat de Metwally și colab. (12), semnalat și de către Petcu (15). Acest compus acționează prin inhibarea biosintezei unor prostaglandine. Dat fiind că rezultatele terapeutice s-au obținut prin administrarea de soluții extractive apoase, iar sitosterolul este practic insolubil în apă, ne-am propus să urmărim even-

tuala prezență a acestui fitosterol sub formă glicozidată, deci solubilă în apă.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Material și metodă

Probele de analiză: 1. *Xanthium spinosum* și *X. italicum*, frunze (la specia din urmă fără pețiol), proveniența Grădina Botanică I.M.F. Tîrgu Mureș, recolta 1986.

2. Iarba de ghimpe (PLAFAR, Craiova).

Reactivi: HCl 10%; KOH soluție alcoolică 10%; alcool amilic-n; $CHCl_3$; CH_3OH.

Separări cromatografice în strat subțire

Straturi:

DC-Fertigplatten Kieselgel 60 Ø = 0,25 mm;
DC-Alufolein Kieselgel 60 F_{254} Ø = 0,2 mm;
DC-Alufolien, Kieselgel 60 Ø = 0,20 mm;
Silicagel RG (10—40 u);
Polygram Alox N/UV_{254}; Alum.. oxyd. N/UV_{254} = Ø 0,20 mm.

Soiventi de migrare:

Toluen — Acetat etil (70:30)
$CHCl_3$—CH_3OH—CH_3COOH gl. (80:20:10 picături)

Identificare:

Lumina UV

Reactivul aldehida anisică preparat din: 0,5 ml aldehidă anisică, 10 ml acid acetic glacial, 85 ml metanol, 5 ml acid sulfuric concentrat după pulverizare, cromatogramele se încălzesc la 110°C timp de 5—10 min. Glicozida sitosteronului prezintă o coloratie violet-albăstruie.

Reactivul vanilină-acid fosforic preparat prin:

dizolvarea a 1 g vanilină în 10 ml etanol la care se adaugă 44,5 g acid fosforic concentrat și 45 ml apă.

După încălzire la 110°C sitosterolul și glicozidele se colorează în roșu-violet cu fluorescență roșiatică.

Etaloane:

Beta-sitosterol ($C_{29}H_{50}O$)—GM=414,70; Merck

Stigmasterol ($C_{29}H_{48}O$)—GM=412,70; Fluka.

Pentru spotulări s-au utilizat 10 µl (10 µg) din soluțiile preparate prin dizolvarea a 25 mg de substanță în 25 ml amestec $CHCl_3$—CH_3OH (9 : 1).

Enzima:

Beta-glucozidază, flacon a 250 mg, 1 000 U/mg (Fluka).

TEHNICA DE LUCRU

Stabilirea imaginii cromatografice a speciilor studiate

Obținerea extractului :

0,75 g frunze mărunțite se extrag cu 50 ml acetonă într-un refrigerent cu reflux, timp de două ore. După evaporarea solventului rezidual se preia cu 2 ml metanol cald și se cromatografiază 10 — 15 µl (cantități de cca 3—8 mg frunze).

Stabilirea spectrului cromatografic după hidroliză

1. *Prepararea ceaiului din iarbă de ghimpe*

La 20 g iarbă de ghimpe se adaugă 100 ml apă fierbinte și se continuă fierberea 20—30 minute, după care se lasă în vasul acoperit pînă a doua zi, agitînd din cînd în cînd. Se filtrează prin vată. Filtratul obținut (cca 50 ml) se concentrează în baia de apă la un volum de 30 ml și se împart în trei părți de 10 ml (cca 6,6 g herba).

a) *Obținerea probei martor*

10 ml apă din ceaiul preparat la punctul 1 se extrag de două ori cu cîte 10 ml amestec $CHCl_3$ — CH_3OH 9 : 1.

Se obține un extract organic care se aduce la sicitate.

b) *Obținerea probelor hidrolizate*

La volumele corespunzătoare din extractul apos se adaugă 20 ml HCl 10% (sau soluție alcoolică de KOH 10%) și se fierbe timp de 30 de minute, într-un refrigerent reflux. Probele sînt lăsate la valorile pH = 1,5, respectiv 10 pînă a doua zi.

Probele hidrolizate enzimatic se tratează cu 80 mg enzimă și se lasă timp de 24 de ore la 25°C în etuvă. Probele astfel pregătite se supun extracției menționate la punctul 1 a.

Reziduul obținut la probele 1 a și b se solubilizează în 3 ml metanol cald și se cromatografiază 10 ul (cca 20 mg herba).

REZULTATE

Datele cromatografice obținute sînt redate în tabelele I—III respectiv fig. 1.

În condițiile de lucru date, imaginea cromatografică a celor două specii luate în studiu este identică (fig. 1) cu excepția compusului avînd fluorescență violet-albăstruie în UV, caracterizat cu valori R_f = 0,33 (strat II) ; = 0,46 (strat I și III) respectiv = 0,78 (strat IV). Acesta este prezent întotdeauna în *Xanthium spinosum* și absent în *Xanthium italicum*.

Trei compuși (R_f = 0,94 ; 0,52 și 0,40) separați din speciile studiate se colorează în violet-albăstrui (reactiv Aldehida anisică) respectiv în roșu-violet (reactiv Vanilină — H_3PO_4) ceea ce denotă prezența fitosterolilor (fig. 1).

În scopul justificării caracterului glicozidic al compusului (R_f = 0,40) citat și în literatura de specialitate (5, 21) separat din extractul de frunze într-o cantitate aproximativ dublă față de aglicon (beta-sitosteroi), am folosit următoarea tehnică de lucru :

Tabelul I

Datele cromatografice ale speciilor studiate
Solvent: $CHCl_3$—CH_3—OH—CH_3COOH gl. (80:20:10 v/v/pic.)

Valorile R_f	*Straturi*									
	I		*II*		*III*		*IV*		*V*	
	a	*b*	*a*	*b*	*a*	*b*	*a*	*b*	*a*	*b*
0,98					+	+				
0,96—0,95	+	+	+	+	+	+				
0,93—0,92	+	+					+	+	+	+
0,90	+	+			+	+				
0,87—0,85							+	+	+	+
0,78							+	—		
0,75—0,74	+	+								
0,68			+	+	+	+			+	+
0,63					—	+				
0,60			+	+						
0,46	+	—			+	—				
0,33—0,31	+	+	+	—	+	+				
0,25			+	+						
0,10									+	+

Legendă:
I = DC-Fertigplatten, Kieselgel 60, Ø = 0,25 mm; Merck.
II = DC-Alufolien, Kieselgel 60 F_{254} Ø = 0,20 mm; Merck.
III = DC-Alufolien, Kieselgel 60 Ø = 0,20 mm, Merck.
V = Polygram Alox N/UV_{254}, Alum. oxyd. N/UV_{254} Ø = 0,2 mm; Merck.
IV = Silicagel HG (10—40 u); Univ. „Babeș-Bólyai" — Cluj-Napoca, Laboratorul de Cercetări de Chimie Analitică.
a = *Xanthium spinosum*
b = *Xanthium italicum*

Tabelul II

Parametrii cromatografici obținuți la frunzele de *Xanthium italicum*
Solvent: $CHCl_3$—CH_3OH—CH_3COOH gl. (80:20:10 v/v/pic.)

Strat	*Culoarea*	*Fluorescența în UV ale spoturilor separați*	*Valorile* R_f					
			1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*
I	1. verde	maronie						
	2. —	—						
	3. verzuie	roșie-cărămizie	0,96	0,93	0,90	0,74	0,33	
	4. verzuie	roșie-cărămizie						
	5. —	violet-albăstruie						
II	1. verde închis	maronie						
	2. —	—						
	3. verde-gri	—	0,95	0,75	0,60	0,25		
	4. —	violet-albăstruie						
III	1. verde	roșie-cărămizie						
	2. —	maronie	0,98	0,96	0,90	0,68	0,63	0,31
	3. —	roșie-cărămizie						
	4. —	roșie-cărămizie						
IV	1. verde	roșie-cărămizie						
	2. —	maronie	0,92	0,85	0,67			
	3. —	violet-albăstruie						
V	1. verde	roșie-cărămizie						
	2. gălbuie	roșie-cărămizie	0,92	0,87	0,10			
	3. verzuie	roșie-cărămizie						

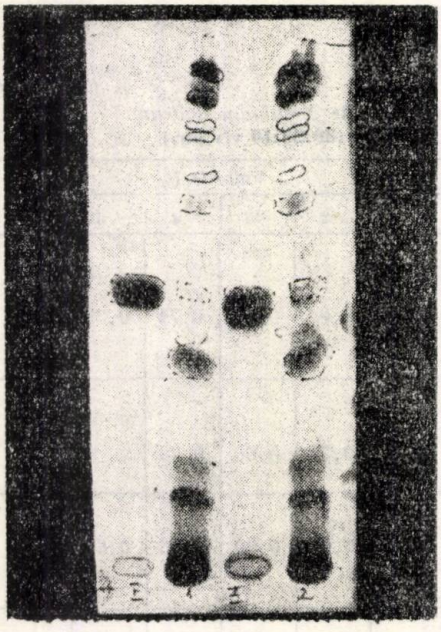
Tabelul III

Spoturile separate din „iarbă de ghimpe"
Solvent: Toluen-Acetat etil (70:30)

Strat	*Sitosterol R_f*	*Parametrii compușilor separați din proba:*			
		Martor	*Hidrolizatul acid*	*Hidrolizatul alcalin*	*Enzimatic*
		(cantități corespunzătoare la 20 mg herba)			
I	0,53	0,20 F. intens albastră 0,53 C. violet-albăstruie	0,20 F. intens albastră 0,36; 0,46+0,53 C. violet-albăstruie	0,65; 0,73 F. violetă 0,53 C violet-albăstruie	
II	0,36	0,20 F. intens albastră 0,10 C. violet-albăstruie	0,20 F. intens albastră 0,27; 0,36; 0,50; 0,53 C. violet-albăstruie	0,80 F. slab violetă 0,36 + 0,50 +0,54 C. violet-albăstruie	

Legendă:
F. = Fluorescența înainte de tratament chimic.
C. = Colorație după pulverizare cu reactiv Vanilină/H_3PO_4
I = Kieselgel 60 G ∅ = 0,25 mm (Merck).
II = DC-Fertigplatten Kieselgel 60 ∅ = 0,25 mm

Cromatograma obținută din extractul de Xanthium



R_f	*Fluorescența în UV*	*Culoarea R. Vanilină/H_3PO_4*
—0,95	roșie-cărămizie	violet-albăstruie
—0,90	maronie	verde închis
—0,85	roșie-cărămizie	verzuie
—0,82	roșie-cărămizie	verzuie
—0,75	—	gri-verzuie
—0,70	—	violet-albăstruie
—0,52	—	violet-albăstruie
—0,50	maro	galben intens
—0,40	—	violet-roșiatic
—0,33	roșie-cărămizie	—
—0,18	roșie-cărămizie	galbenă
—0,16	galbenă	galbenă
—0,13	—	violet-albăstruie
—0,10	—	gri-albăstrui

Strat: DC—Alufolien, Kieselgel 60 F_{254} ∅ 0,2 mm
Solvent: $CHCl_3$—CH_3—OH—CH_3COOH gl. (80: 20: 10 v/v/pic.)
1 = *Xanthium spinosum*
2 = *Xanthium italicum*
3 = Beta-sitosterol.

Fig. 1

1. Două separări paralele (I și II) din extractul acetonic al frunzei.

2. Proba II după migrare s-a pulverizat cu reactivul Aldehida anisică, iar spoturile corespunzătoare compusului glicozidic din proba I au fost îndepărtate. Pulberea de silicagel cu compușii respectivi s-a tratat cu 20 ml HCl 10%, s-a fiert pe baia de apă timp de 30 de minute după care s-a filtrat prin hîrtie de filtru și s-a neutralizat cu NaOH diluat la pH = 6—7.

3. Faza apoasă neutralizată (agliconii scindați prin hidroliză) se extrage de trei ori cu cîte 10 ml alcool amilic. Fazele organice sînt reunite și concentrate la un volum de 1 ml din care se spotulează 20 ul.

4. Cromatografierea se efectuează cu un solvent cu care migrează atît agliconii (obținuți prin hidroliză și extrași în alcool amilic) cît și glicozidele rămase nehidrolizate.

Metoda de hidroliză menționată nu a dat rezultate concludente, fapt pentru care ne-am orientat spre o altă rezolvare descrisă la punctul 1.

Astfel lucrînd în aceleași diluții (20 mg herba) față de *proba martor* (ceaiul extras cu amestecul $CHCl_3$—CH_3OH 9:1), din *probele hidrolizate* acid sau alcalin se separă întotdeauna mai mulți derivați fitosterolici (tabelul III).

Prezența fitosterolilor a fost urmărită și în extractul apos concentrat (preparat la punctul 1). Spotulînd cantități corespunzătoare la 40 mg herba, se identifică un singur compus (R_f = 0,10 cu reactivul Vanilină-H_3PO_4; strat: Kieselgel type 60; solvent: Toluen-Ac. etil 70:30). Agliconul, beta-sitosterolul, utilizat drept etalon, în aceste condiții prezintă colorație violet-roșiatic (R_f = 0,53).

BIBLIOGRAFIE

1. AMORIN J. L. — Rev. Fac. Agron. Univ. Nacion La Plata, 1972, 48, 155 (cit. după 4).
2. BABA KHADZAEV, KASIMOV S. Z., SIDIIAKIN G. P. — Chim. prir. soedin., 1973, 9, 559.
3. BASLAS R. K. — Herba Hung., 1981, 20, 223.
4. BEZANGER-BEAUQUESNE L., PINKAS M., TORCK M., TROTIN F. — Plantes médicinales des régions tempérées, p. 421, Maloine, Paris, 1980.
5. CHAURASIA N., WICHTL M. — Dtsch. Apoth. Ztg., 1986, 126, 81.
6. CRAIG J. P., MOLE M. L., BILLETS S., ELFERALY F. — Phytochem, 1976, 15, 1 178.
7. GUPTA K. C., GUPTA D. R. — J. Indian Chem. Soc., 1975, 52, 1 224.
8. HÄRDT H. — Dtsch. Apoth. Ztg., 1972, 112, 921.
9. HEYWOOD V. H., HARBORNE J. B., TURNER B. L. — The Biology and Chemistry of the Compositae, vol. I—II, Academic Press, Londra, New York, San Francisco, 1977.
10. JAIN S. R. — Planta Med., 1968, 16, 467.
11. LEON N. — Istoria naturală medicală a poporului român, Analele Academiei Române, 1903, 25 (cit. după 19).
12. METWALLY A. M., KHAFAGY S. M., EL. NAGGAR S. F. — Pharmazie, 1974, 29, 415.
13. PASCENKO M. M., PIVNENKO G. P. — Farm. Z. (Kiev), 1966, 21, 47.
14. PASCENKO M. M., PIVNENKO G. P. — Farm. Z. (Kiev), 1970, 25, 41.
15. PETCU P., ANDRONESCU E., RADU A., BEDELEANU D., TARMURE C., BORZA V. — Al VII-lea Congres Național de Farmacie, București 25—27.X. 1979. Rezumatele comunicărilor, p. 103.
16. PETCU P., BORDAS E., ANDRONESCU E., ZEIC A. — Farmacia (Buc.), 1982, 30, 209.
17. PETCU P., ANDRONESCU E., BORDAS E., FILIPAȘ V., PETRIȘOR G. — Farmacia (Buc.), 1986, 34, 103.
18. RÁCZ-KOTILLA E., FORIKA M., RÁCZ G. — Rev. Med., 1965, 11, 410.

19. RÁCZ G., SZINI-LAZĂR C. — Despre medicina populară românească, p. 81, Edit. Medicală, 1970.
20. SALO D. P., PASCENKO M. M., PIVNENKO G. P., MATVIENKO I. N., AVDONIN A. — Farm. Z. (Kiev), 1973, 28, 68.
21. SCHILCHER H., EFFENBERGER ST. — Dtsch. Apoth. Ztg., 1986, 126, 79.
22. SYLVA V. I., LYSENKO L. V. — Farm. Z. (Kiev), 1971, 26, 71.

Articol intrat în redacție la 3.VI.1987.

Indicele de clasificare : 615.32 Xanthium — 06:615.761.3

SUMMARY

Ilona Kis, G. Racz — THE GLYCOSIDE CONTENTS OF SITOSTEROLE FROM LEAFS OF *XANTHIUM SPINOSUM*, AND *X. ITALICUM*

The extract obtained from the aerial parts of various species of Xanthium (Compositae, Asteraceae) was used for the treatment of prostate adenomas. Of the compounds isolated it was found that beta-psitosterol could play a role in the therapy of this affection due to its anti-inflamatory effects. In the aqueous extracts we have identified glycosides of beta-sitosterol, more soluble in a polar environment as compared with the nonglycosidic phytosterols. In Tables I—III are described the technical conditionsthat have permitted the identification of beta-sitosterol obtained after acidic, alkaline and enzymatic hydrolysis respectively.

РЕЗЮМЕ

Илона Киш, Г. Рач — СОДЕРЖАНИЕ ГЛЮКОЗИДОВ СИТОСТЕРОЛА В ЛИСТЬЯХ *XANTHIUM SPINOSUM* И *X. ITALICUM*

Экстракт, полученный из воздушных частей различных видов *Xanthium*-а (*compositae*; *asteraceae*), используется при лечении аденомы предстательной железы. Из выделяемых соединений, бета-ситостероль играет, вероятно, определенную роль при этом заболевании, благодаря его противовоспалительному действию. В водных вытяжках авторы определили наличие глюкозидов бета-ситостерола, более растворимые в полярной среде, чем неглюкозидные фитостеролы. На таблицах I—III описываются технические условия, которые позволили выявить наличие бета-ситостерола, получаемого после применения кислотного, щелочного и, соответственно, энзиматического гидролиза.

CRONICĂ

SIMPOZIONUL

„Medicamente antidot în noxe industriale"

În ziua de 25 aprilie 1987 s-a desfășurat la Tîrnăveni Simpozionul „medicamente antidot în noxe industriale", organizat de Uniunea Societăților de Științe Medicale, Secția de Farmacie, Filiala Mureș.

Organizat pe platforma Combinatului Chimic, simpozionul a reunit peste 200 participanți, specialiști de la Facultățile de Farmacie Tîrgu-Mureș și Cluj-Napoca, chimiști, ingineri, farmaciști și medici care au dezbătut sub forma de referate și lucrări afișate (poster) 32 lucrări în care s-au abordat principalele probleme legate de poluarea locului de muncă cu diferite noxe printre care acidul fluorhidric și fluoruri.

Dintre referatele prezentate, au reținut în special atenția :

1. Ing. Hurubean Mafteiu, director general al Combinatului Chimic Tîrnăveni : „Aspecte ale protecției muncii, antidotismul, automatizarea, robotizarea și modularea proceselor chimice în fluxul tehnologic".

2. Conf. dr. Popovici Adriana, Papp I., Giurgiu M., Stoenescu G., Mera I. — I.M.F. Tg. Mureș : „Forme farmaceutice destinate magnezioterapiei".

3. Dr. Modorcea V., Dragoș A., Szasz L., Deac L. — „Consecințele impurificării cu acid fluorhidric a locurilor de muncă din combinatul chimic și măsurile profilactice care se impun".

4. Conf. dr. Rocsin A. — I.M.F. Tg. Mureș : „Antidotismul acidului fluorhidric — magnezioterapia".

5. Prof. dr. Goina T. — I.M.F. Tg. Mureș : „Metode analitice pentru determinarea ionului de fluorură".

Dintre lucrările prezentate la sesiunea poster s-au remarcat :

„Utilizarea terapeutică a unor compuși de Mg (II)" — autori : Neamțu M., Lupuțiu G., Săndulescu R., Grecu I. — I.M.F. Cluj-Napoca.

„Cercetări privind obținerea unui colir pe bază de berberină : — autori : Lupuțiu G., Pitea M., Ilea I., Tămaș M., Stănilă I. — I.M.F. Cluj-Napoca.

„Hidrogeluri dermo-active în antifluoroterapie" — autori : Popovici A., Nagy Gy., Csegedi Gy. — I.M.F. Tg. Mureș.

„Unguente de protecție folosite în industrie" — autori : Horvath T., Jéni R., Giacomuzzi I. — Farmacia, nr. 1, Tg. Mureș.

„Crema cu extracte vegetale pentru îngrijirea mîinilor — autori : Hodișan V., Mester I., Maier N., Constanțea I., Kevorkian F. — Farmec — Cluj-Napoca.

Participanții au vizitat exponatele prezentate de Uzina de Medicamente — București, a medicamentelor din Nomenclator cu rol de antidot cît și medicamentele produse de Laboratoarele de microproducție ale Facultăților de Farmacie din Tg. Mureș, Cluj-Napoca și Iași.

Din discuțiile purtate pe marginea referatelor și a lucrărilor afișate au reieșit următoarele *concluzii :*

1. Este necesară *cunoașterea tuturor noxelor* profesionale din industria chimică, de construcții, metalurgică și textilă pentru orientarea cercetărilor în domeniile respective.

2. Se vor asigura medicamente *antidot* pentru protecția împotriva acidului fluorhidric *diversificate* după concentrație, forme farmaceutice-lichide, solide — și după gradul de îmbolnăvire.

3. Pentru profilaxie se vor extinde *preparatele tegumentare cu rol de barieră* mecanică sau mecanico-chimică.

4. Este necesară cunoașterea aprofundată a leziunilor produse atît de către personalul muncitor, cît și de serviciul medical al întreprinderii respective, în vederea protejării și *prevenirii îmbolnăvirilor.*

Este indispensabil controlul periodic riguros al stării de sănătate al personalului din combinate chimice.

5. Instituirea unei *tehnici de protecție specifice* fiecărei noxe (echipament, căști, mănuși, haine etc.).

6. Se va aplica *masca de umplutură* pentru fluor pe bază de săruri de magneziu.

7. Se vor diversifica materialele de protecție în arsuri cu acid fluorhidric, sub forme de *preparate dermice protectoare, cicatrizante* și se va lărgi gama de medicamente per orale cu magneziu, calciu și fosfor. Se solicită realizarea unor aerosoli *(spray*-uri) cu vitamine liposolubile (vitamina A, F, E).

8. Se vor aplica *unguente protectoare* pentru protecția *mucoasei nazale* în secția de Bicromat.

9. Se vor sintetiza noi *produse antidot specifice* noxelor chimice.

10. Se propune utilizarea mai intensă a *potențialului fitoterapeutic* în dermoprotecție sau pentru medicamente de uz intern.

11. Atenție mărită se va acorda *medicinii omului sănătos.*

12. Se vor pune în funcție în întreprinderi *detectoare specifice* în scopul verificării concentrației noxelor existente.

13. În vederea realizării obiectivelor propuse este necesară *o colaborare interdisciplinară,* respectiv colaborarea dintre specialiștii din industrie și din institute centrale.

Tg. Mureș 12.V.1987

Președinte al Secției de
Farmacie
a U.S.S.M. — Filiala Mureș
Conf. dr. *Adriana Popovici*

RECENZIE

Advances in parenteral sciences
(Progrese în științele din domeniul parenteralelor)

Frederick C. Pearson

III, New York — Basel, 1985

Continuînd o serie în cadrul temei „Progrese în științele din domeniul parenteralelor) („Advances in parenteral sciences), acest al doilea volum se ocupă de așa-numitele „pirogene" — impurități, care ridică mari probleme în ceea ce privește calitatea medicamentelor injectabile.

Lucrarea, tratînd la modul cel mai amplu aspecte ce privesc substanțele pirogene (generarea, detectarea, activitatea, proprietățile și semnificația pirogenelor), ca și endotoxinele sau componentele purificate — lipopolizaharidele (LPS), oferă, cum de altfel și-au propus autorii, informații valoroase multor specialități medicale, cum ar fi controlul calității medicamentelor, farmaciștilor și cercetătorilor, ca și clinicienilor, microbiologilor și altor specialități.

În prefața lucrării, autorul arată că la descoperirea și aplicarea testului LAL *(Lymulus amebocyte lysate)* pentru pirogene de către doctorii Bang și Levin a apărut un reînnoit interes pentru detectarea și natura pirogenelor.

Capitolul 1 al cărții — „Bazele istorice ale cercetării pirogenelor" aduce date inedite privind concepțiile referitoare la febră, de la antici (medicii greci) și pînă la contemporani.

Capitolul 2 — „Pirogenele endogene și mecanismul de apariție al febrei", prezintă natura fizico-chimică a pirogenelor endogene și date despre prostaglandine, ca substanțe cu variate efecte biologice, ce se găsesc în toate țesuturile mamiferelor și care sînt influențate de endotoxine și de pirogenele endogene.

Studii recente au dovedit posibilul rol al prostaglandinelor (în special PGE_2) în producerea febrei.

Capitolele 3, 4 și 5 se referă la pirogenele microbiene și sînt intitulate „Endotoxine" „Peptidoglicani" și „Alte pirogene decît endotoxinele".

Capitolul 6 este intitulat „Pirogene nemicrobiene" și tratează despre antigeni, steroizi și polinucleotide.

Capitolele 7—11 se referă la testarea pirogenelor prin diverse procedee (standarde pentru endotoxine, testul pe iepure și testul LAL).

Capitolul 12 discută procedeele de depirogenare, anume depirogenarea — inactivare endotoxinică (hidroliză acido-bazică, oxidare, alchilare, tratament prin căldură uscată, prin căldură umedă, cu radiații ionizante, cu polimixină B, cu LAL) precum și depirogenarea prin îndepărtarea endotoxinelor (spălarea cu solveniți nepirogenici, distilarea, ultrafiltrarea, osmoza inversă, prin adsorbția fizică a endotoxinelor pe cărbune activ, prin atracția electrostatică pe azbest sau atracția pe medii hidrofobe cum ar fi polimerii alifatici — polipropilena, polietilena, polivinidil fluorura și politetrafluoroetilena).

Capitolul 13 aduce valoroase date referitoare la aplicațiile clinice ale pirogenelor (mai ales testul LAL — ca metodă de diagnostic rapidă) — anume diagnosticarea meningitelor cu bacili gramnegativi, în detecția bacterimei gramnegative, diagnosticul prezumtiv al gonoreei, infecțiilor oculare, O.R.L. (mai ales la copii) și alte domenii (epidemiologia spitalieră, laboratoarele pentru prepararea soluțiilor parenterale).

Capitolul 14 — „Utilizarea testului LAL pentru detectarea endotoxemiei" — dă tehnicile curente pentru detectarea în plasmă și serum, modul de interpretare al rezultatelor, dat fiind prezența unor multipli factori umorali și inhibitori.

O lectură atentă a cărții, aprofundarea bogatei bibliografii (în total aproape 600 de referiri bibliografice), care încheie fiecare capitol, oferă producătorilor de medicamente, cercetătorilor în domenii farmaceutice și medicale, clinicienilor, celor interesați, posibilități de găsire a unor noi utilizări clinice a testelor moderne de detectare a endotoxinelor microbiene, deci a germenilor generatori de infecții grave, sau poate oferi noi substanțe de cercetare încă neabordate.

Farm. *Silvia Chereches*

ORSZÁGOS MŰSZAKI INFORMÁCIÓS KÖZPONT ÉS KÖNYVTÁR

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Общий реферат

Г. Нуцэ — *Противораковое действие бета-каротена и витамина А (Ретинол)* 1

Оригинальные работы. Экспериментальные исследования

В. Строеску, Ал. Брезина, Михаела Константиниди, Д. Штефля, Шт. Чилиану, Габриела Фуниеру, Виорика Тамаш, К. Леонте — *Экспериментальные исследования в связи с противосудорожным действием трех оригинальных соединений, производных бензамида* 9

Шт. Тэмэшдан, Елена Кристя, Дениса Михеле, Ал. Миссир, Иляна Кирицэ, Жана Соаре — *Исследования в связи с действием некоторых новых тиоуреидов на ряд биохимических констант. Заметка I* 19

Дениса Михеле, Елена Кристя, Шт. Тэмэшдан, Иляна Кирицэ, Ал. Миссир, Жана Соаре — *Исследования в связи с действием некоторых новых тиоуреидов на ряд биохимических констант у белых крыс. Заметка II* 25

Г. Демиан, И. Симити — *Массовая спектрометрия тиазола и его производных* 31

И. Гэуликэ, М. Некифор, Г. Дэнилэ, В. Дорняну, Д. Д. Брэништяну, Е. Теслару — *Исследования в серии метилксантинов. Заметка V. Некоторые фармакодинамические и фармакокинетические исследования 2, 2, 2-трихлоро-1-(8-тиофилинил-гидразино)-этанола (ТН-1506)* 37

Анишоара Гришку, Урсула Стэнеску, А. Ионеску, Анета Вербуцэ, Флорика Гушетоая — *Исследование защитного действия для желудка некоторых фракций — вытяжек, полученных из* Hypericі Herba *при экспериментальной язве у белых крыс* 43

Аурелия Кристя, Лилиана Дрэгич, М. Петикэ — *Фитотерапевтические экспериментальные исследования в связи с геморрагическим ректоколитом* . . . 51

Илона Киш, Г. Рач — *Содержание глюкозидов ситостерола в листьях* Xanthium Spinosum *и* X. Italicum 55

Хроника

Рефераты

Рецензии

SUMAR

Pag.

Referat general

Gh. Nuță — *Acțiunea antineoplazică a beta-carotenului și vitamina A (retinolului)* 1

Lucrări originale. Cercetări experimentale

V. Stroescu, Al. Brezina, Michaela Constantinidi, D. Ștefleа, Șt. Cilianu, Gabriela Funieru, Viorica Tamaș, C. Leonte — *Cercetări experimentale privind acțiunea anticonvulsivantă a trei compuși originali, derivați de benzamidă* 9

Șt. Tămășdan, Elena Cristea, Denisa Mihele, Al. Missir, Ileana Chiriță, Jana Soare — *Cercetări privind acțiunea unor noi tioureide asupra unor constante biochimice. Nota I* 19

Denisa Mihele, Elena Cristea, Șt. Tămășdan, Ileana Chiriță, Al. Missir, Jana Soare — *Cercetări privind acțiunea unor noi tioureide asupra unor constante biochimice la șobolan. Nota II* 25

H. Demian, I. Simiti — *Spectrometria de masă a tiazolului și derivaților lui* 31

I. Hăulică, M. Nechifor, Gh. Dănilă, V. Dorneanu, D. D. Brănișteanu, E. Teslaru — *Cercetări în seria metilxantinelor. Nota V. Unele proprietăți farmacodinamice și farmacocinetice ale 2,2,2,-tricloro-1-(8-tiofilinil-hidrazino)-etanolului (TH-1506)* 37

Anișoara Hrișcu, Ursula Stănescu, A. Ionescu, Aneta Verbuță, Florica Gușetoaia — *Cercetarea acțiunii gastroprotectoare a unor fracțiuni extractive obținute din* Hyperici Herba *pe ulcere experimentale, la șobolani* 43

Aurelia Cristea, Liliana Drăghici, M. Petică — *Cercetări fitoterapeutice experimentale privind rectocolita hemoragică* 51

Ilona Kis, G. Rácz — *Conținutul în glicozide ale sitosterolului în frunzele de* Xanthium spinosum *și* Xanthium italicum . . . . . .

Cronică

Referate

Recenzii

„Cititorii din străinătate se pot abona prin ROMPRESFILATELIA — sectorul Export-import presă P. O. Box 12—201 Telex 10376, București, Calea Griviței nr. 64—66".

EDITURA MEDICALĂ

I. P. Informația — c .1798

Lei 10

E 2159

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Refetalya
R 1988 OKT. 18

COLEGIUL DE REDACȚIE :

Redactor responsabil : prof. D. GR. CONSTANTINESCU
Redactor responsabil adjunct : prof. V. STĂNESCU
Secretari responsabili de redacție : conf. VASILICA ANTONESCU
prof. ȘT. TĂMĂȘDAN

MEMBRI :

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. A. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), prof. V. CIOCÂNEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRĂU (Iași), farm. I. CRUCEANU, prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FIRȘIROTU, farm. M. GEORGESCU, prof. I. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, prof. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, prof. D. OȚELEANU, farm. V. POPOVICI (Timișoara), farm. NICULINA POPA, conf. E. PUȘCARU, conf. N. ȚUCHEL, farm. R. VASILIEV

2

APRILIE — IUNIE 1988

CONTENTS

Page.

Original studies. Experimental research

Gh. Morait, V. Turculeț, Laurențiu Petroniu — *Contributions to the determination of chlorpyramine in „Fenihizon" products* 65

Jeana Soare, Al. Missir, Ileana Chiriță, Elena Grigorescu, Elena Lehene, L. Morusciag — *Studies in the alcoxybenzoic acids series. Ureids of 3, 4, 5-trimethoxybenzoic acid. Note XI* 75

S. E. Leucuța, Voichița Mureșan, Rodica Muntean, Felicia Teodor — *The study of formulation, and of the solving velocity in vitro of pyroxycam from tablets* 81

Aneta Verbuță, I. Mîndreci, Vera Huzum — *Studies for obtaining a potassium chloride syrup* 93

L. Armășescu — *Contributions to the determination of products with benzodiazepinic nucleus. Note I. Thin-layer chromatography studies of chlordiazepoxide, diazepam, medazepam, nitrazepam, and oxazepam* . . 99

Iuliana Popovici. Eliza Gafițeanu, Ileana Cojocaru, V. Dorneanu, Anișoara Hrișcu, Mariana Vasilescu, Virginia Munteanu — *Correlations between formulation and local biological tolerance of eye drops containing 2% pylocarpin nitrate* 105

Elena Cristea, Denisa Mihele, St. Tămășdan, Jana Soare, Al. Missir, Ileana Chiriță — *Studies on the effects of some new thioureids on certain biochemical constants. Note III* . . 111

History of pharmacy

M. Cotrău — *The bicentennial of Carl Wilhelm Scheele* . . . . . .

Anniversaries

Obituary

Reports

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

Redacția : București, str. Progresului nr. 8–10, Sectorul I – Telefon 13.89.73 – 14.10.71

VOLUMUL XXXVI APRILIE 2 IUNIE 1988

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Contribuții la determinarea clorpiraminei din produsul „Fehinizon"

Gh. Morait, V. Turculeț, Laurenția Petroniu

Laboratorul de Chimie Analitică,
Facultatea de Stomatologie și Farmacie, București

REZUMAT *S-a efectuat un studiu spectrofotometric al clorhidratului de clorpiramină. Utilizînd absorbanța de la 312 nm, s-au stabilit condițiile de dozare spectrofotometrică a clorpiraminei.*

Folosind capacitatea clorpiraminei de a forma complecși moleculari cu diferiți reactivi (coloranți acizi), s-a studiat spectrofotometric reacția cu negrul de eriocrom T, în soluții slab acide (pH 4—6). Reacția a fost folosită la dozarea clorpiraminei din Fehinizon drageuri, citirile fiind făcute la 518 nm, după prealabilă separare. Rezultatele obținute sînt exacte și reproductibile, metoda fiind simplă, ușor de reprodus.

Antiinflamatoare
Spectrofotometrie

Clorpiramina (Alegan S, Sinopen, Suprastin, Nilfan etc.) este clorhidrat de N-(p.clorbenzil)-N-(2 piridil)-N′-N′ dimetiletilendiamina.

Datorită proprietăților sale farmacodinamice (antialergică, antihistaminică) este folosită în tulburări alergice, astm bronșic, prevenirea și tratamentul șocului anafilactic etc.

Pentru determinarea clorpiraminei substanță sau din diferite forme sau amestecuri farmaceutice, literatura de specialitate menționează diverse metode, atît chimice (gravimetrice, volumetrice — 1—17), cît și fizico-chimice (18—27). Cele mai multe se aplică la dozarea substanței ca atare sau din anumite amestecuri. Apare ca necesar aplicarea pe alte

amestecuri să fie precedată de studii care să precizeze condițiile în care se pot obține rezultate reproductibile, neinterferate de substanțele însoțitoare.

Pentru aceasta am considerat util să întreprindem un studiu analitic complex asupra unor caractere analitice, proprietăți determinate de structura moleculară, de prezența atomilor de azot bazici, cu perechi de electroni liberi, neparticipanți, care conferă capacitatea de complexare.

Ne-am oprit în primul rînd asupra proprietății de a forma complecși moleculari cu diverși coloranți cu funcție acidă. În vederea elucidării unor aspecte legate de această însușire, am procedat la determinarea comportării spectrale a clorpiraminei, înregistrîndu-se spectrele I.R., U.V. și vizibil.

Spectrele U.V. în diferiți solvenți (D.M.F., etanol, metanol, soluții apoase acidulate cu acid clorhidric) sînt prezentate în fig. 1, 2.

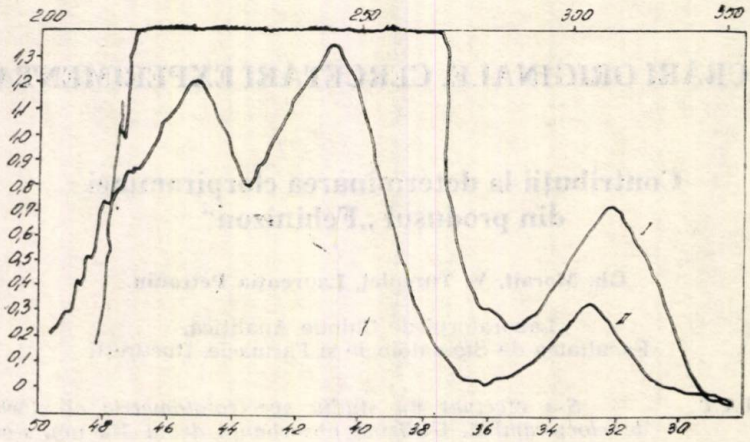


Fig. 1 — Spectrul de absorbție în U.V. al clorpiraminei în D.M.F. (I) și alcool etilic (II).

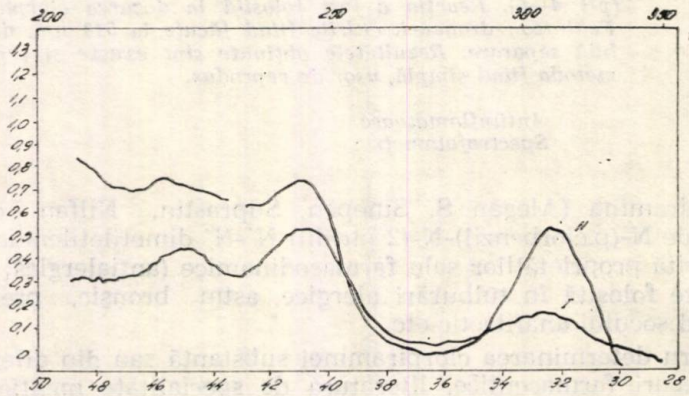


Fig. 2 — Spectrul de absorbție în U.V. al clorpiraminei în alcool metilic (I) apă distilată acidulată (II).

În soluții acidulate cu acid clorhidric, condiții în care se realizează și extracția din drageurile de Fehinizon, clorhidratul de clorpiramină prezintă mai multe maxime de absorbție (203,5 ; 247,5 ; 284 ; 312 nm). Prezența nucleelor aromatice (benzenic și piridinic) determină tranziții electronice $\pi \rightarrow \pi^*$, caracterizare prin banda E de la 203,5 nm și banda B de la 284 nm. Prin gruparea etilendiaminică, avînd atomi de azot cu perechi de electroni neparticipanți apare și tranziția $n \rightarrow \pi^*$ caracterizată prin banda R de la 312 nm.

Substituentul clor pe nucleul benzenic, care conține electroni neparticipanți apți de a interacționa cu electronii π ai nucleului benzenic (conjugare $n \rightarrow \pi^*$) provoacă o deplasare batocromă a benzilor de absorbție (E și B). Deplasări batocrome a benzilor corespunzătoare tranzițiilor $\pi \rightarrow \pi^*$ se produc și sub influența solventului, în timp ce benzile corespunzătoare tranzițiilor $n \rightarrow \pi^*$ suferă deplasări hipsocrome, odată cu creșterea polarității solventului.

În vederea folosirii absorbției de la 312 nm, s-a determinat variația absorbanței funcție de timp, pG și concentrație, stabilindu-se limitele de aplicabilitate ale legii Lambert-Bougouer-Beer (fig. 3, 4).

Din determinările efectuate, s-a constatat că absorbanța este constantă timp de 120 minute ; legea Lambert-Beer este verificată în limitele 4—40 μg/ml (fig. 5).

Absorbanța specifică (absorbtivitatea) este :

$$a_{1\,cm}^{1\%} = 189{,}93 \; ; \qquad a_{1\,cm}^{1\mu g/ml} = 0{,}01899$$

În tabelul I se prezintă rezultatele obținute la trasarea curbei etalon, concentrațiile fiind notate cu x, iar absorbanțele cu y.

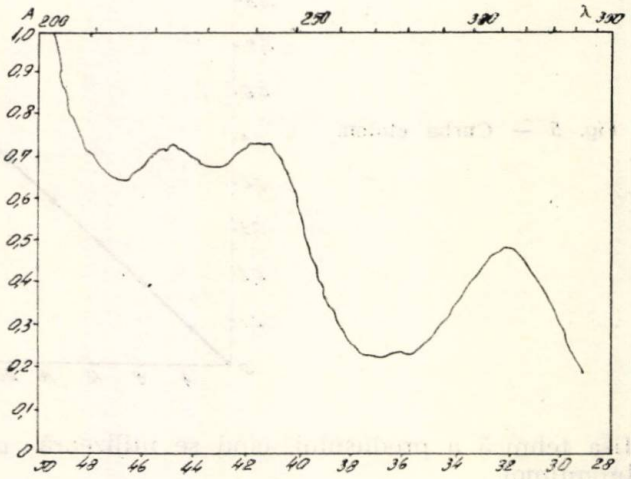


Fig. 3. — Curba de absorbție în funcție de lungimea de undă.

Întrucît metoda de dozare spectrofotometrică în U.V. nu poate fi aplicată decît în anumite condiții, de cele mai multe ori greu de realizat, în cercetările întreprinse de noi am urmărit să folosim și un alt caracter analitic al clorpiraminei. Ne-am oprit asupra capacității de a forma complecși moleculari cu diferiți reactivi, de exemplu coloranți acizi. Această însușire a fost utilizată și în metodologia prevăzută în

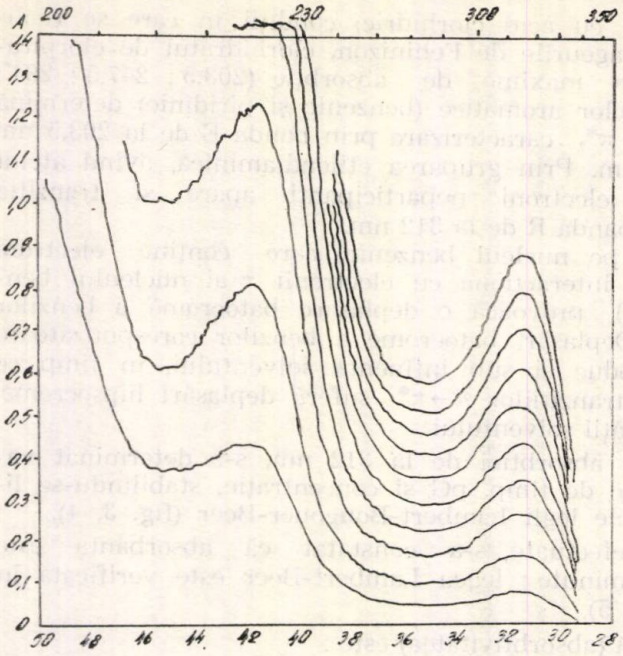


Fig. 4 — Curba de absorbție în funcție de concentrație.

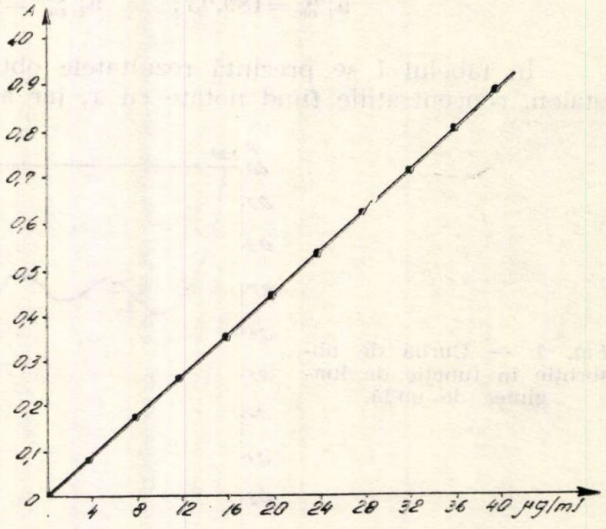


Fig. 5 — Curba etalon.

fișa tehnică a produsului, cînd se utilizează ca reactiv albastrul de bromtimol.

Pornind de la unele considerații structurale asupra reactivilor utilizați și a capacității de complexare, ne-am oprit asupra negrului de eriocrom T, ca reactiv. Acesta formează cu clorpiramina, în mediu slab acid (pH 4—6), un complex de culoare roșie intensă, foarte ușor solubil în cloroform (reactivul nu este solubil în cloroform), ceea ce asigură extracția clorpiraminei din Fehinizon drageuri.

Reacția fiind cantitativă, s-a aplicat la dozarea clorpiraminei. În acest scop, s-a întreprins un studiu spectral, determinîndu-se curba de absorbție funcție de lungimea de undă și variația absorbanței în funcție

Tabelul I

Datele obținute la întocmirea curbei etalon

Nr. crt.	*Concentrația probei (mg) x*	*Absorbanța y*
1	0,004024	0,06
2	0,008048	0,14
3	0,012072	0,22
4	0,016096	0,20
5	0,020120	0,38
6	0,024144	0,46
7	0,028168	0,54
8	0,032192	0,62
9	0,036216	0,78
10	0,040240	0,86

de cîțiva parametri de lucru (timp, pH și concentrație). Determinările s-au efectuat la un spectrofotometru Spekord U.V.—VIS, cu înregistrare automată, lucrîndu-se în cuve de 1 cm (b 0,0996).

TEHNICA DE LUCRU

Se cîntărește la balanța analitică o probă de aproximativ 0,05 g clorpiramină, se dizolvă în apă distilată acidulată cu 5 picături HCl diluat, în balon cotat de 100 ml și se completează la semn cu apă distilată. Se calculează ca din balonul cotat să se aducă în pîlnia de separare un volum de soluție care să conțină aproximativ 1 mg clorpiramină, se adaugă 25 ml cloroform, 0,25 g negru de eriocrom T și 25 ml apă distilată. Se agită bine timp de 10 minute, după care se lasă în repaus 1—2 ore. Stratul cloroformic ce conține complexul clorpiramină-negru de eriocrom T se aduce într-un balon cotat de 25 ml, completîndu-se cu cloroform la semn, din care se prepară apoi 10 probe, care conțin 1, 2, 3...10 ml soluție complex la 10 ml cu cloroform. Aceste probe se spectrofotometrează.

Din curba de absorbție (fig. 6) se constată că acest complex colorat în roșu prezintă o absorbție maximă la 518 nm și alte trei absorbanțe mai reduse la 436,412 și 398 nm. În condițiile de lucru negrul de eriocrom T nedizolvîndu-se nu prezintă absorbție, iar clorpiramina nu absoarbe în vizibil.

Coloratia este stabilă timp de 60 minute, timp suficient efectuării determinării. Pentru a stabili limitele de aplicabilitate a legii Lambert-Beer, s-a determinat variația absorbanței funcție de concentrație (fig. 7).

În fig. 8 se prezintă curba etalon întocmită cu ajutorul celor doi parametri, concentrația probei care se dozează și valoarea absorbanței. Legea Lambert-Beer are domeniul de aplicabilitate în limitele de concentrație 2,36—23,6 μg/ml.

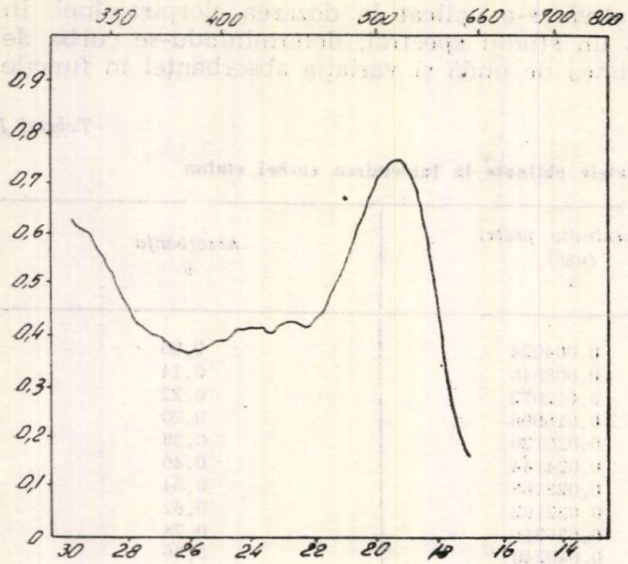


Fig. 6 — Curba de absorbție în funcție de lungimea de undă.

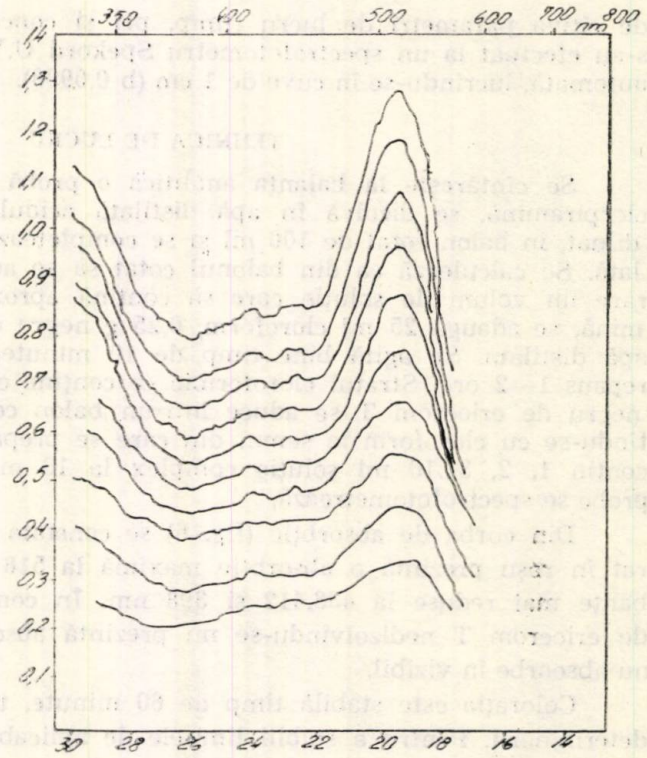
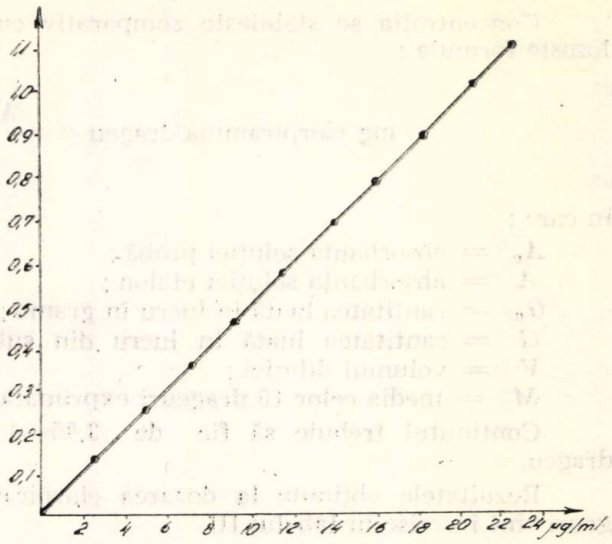


Fig. 7 — Curba de absorbție în funcție de concentrație.

În tabelul II sînt prezentate rezultatele obținute la dozarea spectrofotometrică (în vederea stabilirii curbei etalon, cărora li s-a aplicat calculul statistic prin analiza regresiei).

Această metodă s-a aplicat și la dozarea clorpiraminei din drageurile de Fehinizon.

Fig. 8 — Curba etalon.



Tabelul II

Rezultatele obținute la dozarea spectrofotometrică a clorpiraminei

Nr. crt.	*Clorpiramină luată în lucru (mg)* x	*Absorbanța* y	*Datele prelucrării statistice*
1	0,002356	0,140	$n = 10$
2	0,004712	0,245	$\bar{x} = 0,0129$
3	0,007068	0,350	$\bar{y} = 0,6125$
4	0,009424	0,455	$\sigma_x = 0,000459$
5	0,011780	0,560	$\sigma_y = 0,090956$
6	0,014136	0,665	$r = 0,9989$
7	0,016492	0,770	$x = 0,000504\ y + 0,012$
8	0,018848	0,875	$y = 1979,49x - 25,04$
9	0,021204	0,980	
10	0,023560	1,085	

TEHNICA DETERMINĂRII

Se cîntăresc 10 drageuri, se pulverizează fin și se iau în lucru aproximativ 0,50 g pulbere, corespunzătoare la aproximativ 0,004 g clorpiramină substanță. Se aduce cantitativ într-un balon cu dop, se adaugă apă distilată aproximativ 50 ml și 5 picături acid clorhidric diluat. Se agită timp de 10 minute și se filtrează. Se spală cu apă distilată pînă nu se mai obține reactia clorpiraminei. Filtratul și lichidele de spălare se culeg într-un balon cotat de 100 ml și se completează la semn cu apă distilată. Se consideră că în aceste condiții, conform rezultatelor obținute, clorpiramina este extrasă complet. 10 ml din această soluție se agită timp de cîteva minute, într-o pîlnie de separare de 100 ml cu 25 ml cloroform, 0,25 g negru de eriocrom T și 25 ml apă distilată. Se lasă în repaus 1—2 ore. Se separă și apoi se citește absorbanța la spectrofotometru, folosind cuva de 1 cm, la 518 nm, față de cloroform ca martor.

Concentrația se stabilește comparativ cu curba etalon sau se folosește formula :

$$\text{mg clorpiramină/drageu} = \frac{A_p \cdot G \cdot V \cdot M}{A \cdot G_p}$$

în care :

A_p = absorbanța soluției probă ;
A = absorbanța soluției etalon ;
G_p = cantitatea luată în lucru în grame ;
G = cantitatea luată în lucru din substanța etalon, în grame ;
V = volumul diluției ;
M = media celor 10 drageuri exprimată în grame.

Conținutul trebuie să fie de 3,95—4,15 mg clorpiramină pe drageu.

Rezultatele obținute la dozarea clorpiraminei din Fehinizon drageuri sînt înscrise în tabelul III.

Tabelul III

Rezultatele obținute la dozarea spectrofotometrică a clorpiraminei din Fehinizon drageuri

Nr. crt.	*Clorpiramină luată în lucru (mg)*	*Găsit la dozare*		*Eroare față de M*
		mg	%	
1	0,002462	0,002445	99,30	−0,39
2	0,003254	0,003226	99,14	−0,55
3	0,008321	0,009311	99,88	+0,19
4	0,009827	0,009789	99,61	−0,08
5	0,011732	0,011708	99,79	+0,10
6	0,013276	0,013249	99,80	+0,11
7	0,016566	0,016552	99,91	+0,22
8	0,017441	0,017413	99,84	+0,15
9	0,019273	0,019233	99,79	+0,10
10	0,022615	0,022589	99,88	+0,19

CONCLUZII

În vederea stabilirii unei noi metode de dozare a clorpiraminei s-a efectuat un studiu analitic, determinîndu-se spectrele atît ale clorpiraminei, cît și ale complexului molecular format cu negrul de eriocrom T.

Pe baza datelor obținute, s-a stabilit o metodă de determinare cantitativă a clorpiraminei substanță și din Fehinizon drageuri, metodă care prezintă avantaje față de altele citate în literatura de specialitate.

Metoda nu necesită reactivi speciali, iar substanțele existente alături de clorpiramină nu interferă determinarea.

Tehnica utilizată este simplă, reproductibilă, erorile de dozare fiind mici, cuprinse în limita metodelor spectrofotometrice.

Metoda se poate aplica cu ușurință în orice laborator pentru controlul medicamentelor.

BIBLIOGRAFIE

1. VADODARIA D. J., PATRIKH P. M. — Indian J. Pharm., 1962, 24; C. A. 59, 4 376, 1963.
2. SPACU P., ANTONESCU ECATERINA — Studii şi cercetări de chimie, Farmacia (Buc.), 8, 73, 1960.
3. POHLOUDEK-FABINI R, KÖNIG K. — Pharmazie, 1959, 13, 752.
4. TOSHIO MURATA, TSUYOSHI OCHISI — Kumamoto Pharm. Bull., 1959, 4, 15.
5. RINK M., RIEMHOFER M. — Arch. Farm., 1961, 11, 294; ibidem, 1961, 7, 389.
6. VASILIEV R., SCÎNTEIE V. — Pharmazie, 1963, 11, 746.
7. CLAIR E. G., CHATTEN L. J. — J. Pharm. Sci., 1971, 50, 848.
8. ELLERT H., SELL E. — Farm. Polska, 1963, 21, 739; ibidem 1965, 21, 167.
9. JASINSKI T. — Acta Polon. Pharm., 1957, 14, 45; C.A. 51, 15338 a, 1957.
10. SCHUTE J. B. — Pharm. Weekblad., 1964, 99, 1 053.
11. JOHNSON L. J. şi colab. — J. Assoc. Offic. Agr. Chemists, 1960, 43, 255.
12. PODOSZENSKI Z. — Farm. Polska, 1958, 14, 35; C. A. 53, 9570 b, 1959; Drabant Z., Podoszenski Z. — Farm. Polska, 1959, 15, 118. C.A. 52, 20593 b, 1959.
13. MONTAQUI R., FERNANDEZ ED VALDERAMA E. — Farm. Nueva (Madrid), 1961, 26, 221.
14. CEGLORSKI R., ROMAN J. — Farm. Polska, 1962, 18, 14, 327; C. A. 58, 10502, 1963.
15. ZAIŢEV V. A. — Apt. Delo, 1964, 13, 3, 31.
16. DELCO A., STERN M. J. — J. Pharm. Sci., 1966, 55, 2, 173.
17. ROJAS L. A. — An. Fac. Chim. Farm. Univ. Chile, 1963, 15, 101; C. A. 62, 12976 a, 1965.
18. SEKUKES G. şi colab. — Boll. Chim. Farm., 1964, 103, 6, 432.
19. JENSEN R. E., PFLAUM R. T. — J. Pharm. Sci., 1964, 53, 7, 835.
20. HACUPPLER, HAYDN P. — Arzneimittel. Forsch., 1962, 12, 411.
21. PINYAZHKO R. M. — Farmatsevt. Zh., 1965, 20, 1, 17; C. A. 64, 9514 d, 1966.
22. GADRET M., BREGERE C. — Bull. Soc. pharm. Bordeaux, 1964, 103, 3, 53.
23. ESPERSON T. — Dansk. Tidssker. Farm., 1959, 33, 113; C. A. 53, 22735 a, 1959.
24. VECERKOVA J., SULCOVA M., KAEL K. — J. Chrom., 1962, 7, 527.
25. BARUFINI A. — Farmaco. (Pavia), Ed. Prat., 1958, 13, 459; C. A. 53, 16475 b, 1959.
26. MACEK K., VECERKOVA J. — Pharmazie, 1965, 20, 10, 605.
27. CELESTE A. C., POLITO N. V. — J. Assoc. Offic. Anal. Chem., 1966, 541, 49, 3; C.A. 65, 8677 a, 1966.

Articol intrat în redacţie la 10.XII.1987

Indicele de clasificare: 615.759:545.822

SUMMARY

Gh. Morait, V. Turculeţ, Laurenţia Petroniu — CONTRIBUTIONS TO THE DETERMINATION OF CHLORPYRAMINE IN „FEHINIZON" PRODUCTS

A spectrophotometric study was carried out, on chlorpyramine chlorhydrate. Conditions for spectrophotometric dosage of chlorpyramine were established with the aid of 312 nm absorbance of the substance. The authors made use of the capacity of chlorpyramine to form molecular complexes with various reagents (acidic dyes) and made a spectrophotometric study of the T eriochrome black reaction in slighly acidic solutions (pH = 4—6). This reaction was used for the dosage of chlorpyramine from coated tablets of Fehinizon, the readings being done at 518 nm, following separation. The results obtained are exact and reproductible. The method is simple and easy to reproduce.

РЕЗЮМЕ

Г. Мораит, В. Туркулец, Лауренция Петрониу — ВКЛАД В ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХЛОРПИРАМИНА В ПРЕПАРАТЕ „ФЕГИНИЗОН"

Авторы провели спектрофотометрическое исследование хлоронитрата хлорпирамина. Используясь способность абсорбции от 310 Nм, были установлены условия спектрофотометрического дозирования хлорпирамина.

Используясь свойства хлорпирамина образовывать молекулярные комплексы с различными реактивами (кислотными красителями), спектрофотометрически изучалась реакция с чернью эриохрома *T* в слабо кислотных растворах (pH = 4,6). Эта реакция применялась для дозирования хлорпирамина в пилюлях препарата Фегинизон, причем чтение спектрофотограммы производилось на уровне 518 Nм, после предварительной сепарации. Полученные результаты были точными и воспроизводимыми, а метод — несложный и легко повторимый.

Cercetări în seria acizilor alcoxibenzoici
Ureide ale acidului 3, 4, 5-trimetoxibenzoic
Nota XI

Jeana Soare, Al. Missir, Ileana Chiriță, Elena Grigorescu, Elena Lehene, L. Morusciag

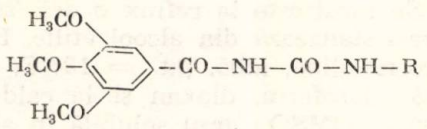
Laboratorul de Chimie farmaceutică, Facultatea de Stomatologie și Farmacie, București

REZUMAT *Condensarea 3, 4, 5-trimetoxibenzoil-izocianatul cu unele amine aromatice a condus la o serie de 12 noi ureide ale acidului 3, 4, 5-trimetoxibenzoic. S-au stabilit condițiile optime de lucru și unele proprietăți fizice ale compușilor. Analiza cantitativă a elementelor constitutive și spectrofotometria în infraroșu a confirmat structura.*

Tiouree

Lucrările noastre asupra acizilor alcoxibenzoici au condus la sinteza unor tioureide ale acizilor 3,4,5-trimetoxibenzoic (1—3), 3,4,5-trietoxibenzoic (4, 5) și 2,6-dimetoxibenzoic (6). La unii dintre compușii obținuți, prin testări farmacodinamice preliminare, au fost constatate efecte antimetabolice și hipocolesterolemiante (7—9).

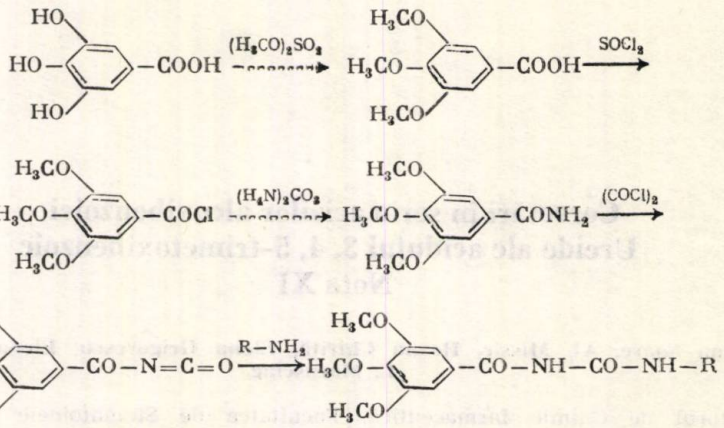
Cunoscînd faptul că în terapeutică sînt folosiți mulți derivați de uree, mai ales cu acțiune diuretică și hipoglicemiantă, am considerat interesantă sinteza unor ureide ale acidului 3,4,5-trimetoxibenzoic cu formula generală ;



Sinteza reprezintă o adaptare a metodei de obținere a derivaților acilați ai ureei prin condensarea acilizocianaților cu diferite amine aromatice (10, 11). 3,4,5-Trimetoxibenzoil-izocianatul necesar, în cazul nostru, a rezultat din amida acidului 3,4,5-trimetoxibenzoic și clorură de oxalil, în dicloretan, la reflux (12), iar amida s-a preparat prin tratarea cu carbonat de amoniu a clorurii acidului. Aceasta s-a obținut prin clorurarea cu clorură de tionil a acidului 3,4,5-trimetoxibenzoic, care a fost

preparat la rîndul său prin eterificarea acidului galic cu sulfat de di metil (13).

Schema generală de sinteză este următoarea :



Pentru a verifica structura propusă prin sinteză am efectuat, pentru toți compușii, analiza cantitativă a elementelor constitutive ale cărei rezultate, încadrate în limitele erorilor experimentale admise, sînt menționate în Tabelul I.

Confirmarea pe deplin a structurii a fost adusă de analiza spectrală în infraroșu, în spectrogramele efectuate punîndu-se în evidență elementele de structură specifice.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

I. *N-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-N'-fenil-ureea*

Se dizolvă 2,11 g (0,01 moli) 3,4,5-trimetoxibenzamidă în 80 ml diclormetan, apoi se adaugă 1,40 g (0,94 ml ; 0,011 moli) clorură de oxalil, în mici porțiuni. După refluxare timp de 4 ore, se îndepărtează prin distilare la presiune redusă, solventul și excesul de clorură de oxalil.

Izocianatul solid format se dizolvă în benzen anhidru, în soluția rezultată adăugîndu-se un amestec de 1,02 g (1 ml ; 0,011 moli) anilină și 5 ml benzen. Se încălzește la reflux o oră, se elimină benzenul și produsul brut se recristalizează din alcool etilic. Rezultă 2,10 g (rdt. 63,57%) pulbere microcristalină, albă, p.t. = 137°C, solubilă la rece în alcool metilic, acetonă, cloroform, dioxan și la cald în alcool propilic normal, alcool izopropilic, DMSO ; greu solubilă în alcool etilic și insolubilă în apă.

II. *N-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-N'-(O-tolil)-ureea*

Se aplică aceeași tehnică de lucru, folosind 1,18 g (1,15 ml ; 0,011 moli) o-toluidină. După recristalizare din alcool etilic, se obțin 2,25 g (rdt. 65,34%) microcristale albe, p.t. = 167°C, solubile la rece în acetonă, cloroform, dioxan, benzen, la cald în alcool etilic, alcool propilic normal, alcool izopropilic și insolubile în apă.

Tabslul I

Număr compus	*R*	*Formula molec.* / *Greutatea molec.*	*Determinarea cantit.* *C% t/e*	*H% t/e*	*N% t/e*
I	$-C_6H_5$	$C_{17}H_{18}N_2O_5$ 330,33	61,81 61,94	5,49 5,88	8,48 8,67
II	$-C_6H_4(CH_3)$ (o)	$C_{18}H_{20}N_2O_5$ 344,36	62,78 63,20	5,86 6,67	8,14 7,86
III	$-C_6H_4(CH_3)$ (m)	$C_{18}H_{20}N_2O_5$ 344,36	62,78 63,14	5,86 5,76	8,14 8,49
IV	$-C_6H_4(CH_3)$ (p)	$C_{18}H_{20}N_2O_5$ 344,46	62,78 63,04	5,86 5,90	8,14 8,57
V	$-C_6H_3(CH_3)_2$ (2,4)	$C_{19}H_{22}N_2O_5$ 358,39	63,62 63,42	6,14 6,56	7,81 7,70
VI	$-C_6H_3(CH_3)_2$ (2,6)	$C_{19}H_{22}N_2O_5$ 358,39	63,62 64,05	6,14 6,35	7,81 7,90
VII	$-C_6H_4(OCH_3)$ (o)	$C_{18}H_{20}N_2O_6$ 360,36	59,99 60,25	5,59 5,65	7,78 7,77
VIII	$-C_6H_4(OCH_3)$ (m)	$C_{18}H_{20}N_2O_6$ 360,36	59,99 60,21	5,59 5,42	7,78 7,85
IX	$-C_6H_4(OCH_3)$ (p)	$C_{18}H_{20}N_2O_6$ 360,36	59,99 60,15	5,59 5,72	7,78 7,62
X	$-C_6H_4(OC_2H_5)$ (o)	$C_{19}H_{22}N_2O_6$ 374,39	60,95 60,62	5,92 5,68	7,42 7,96
XI	$-C_6H_4(OC_2H_5)$ (m)	$C_{19}H_{22}N_2O_6$ 374,39	60,95 60,82	5,92 5,75	7,49 7,45
XII	$-C_6H_4(OC_2H_5)$ (p)	$C_{19}H_{22}N_2O_6$ 374,39	60,95 60,72	5,92 6,12	7,49 7,62

III. *N-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-N'-(m-tolil)-ureea*

Lucrîndu-se în acelaşi mod, cu 1,18 g (1,19 ml ; 0,011 moli) m-toluidină şi după purificare din alcool propilic normal s-au obţinut 1,80 g (rdt. 52,27%) cristale albe, mari articulare, p.t. = 132°C, solubile în alcool metilic, alcool etilic, acetonă, cloroform, benzen la rece, în alcool propilic normal, alcool izopropilic şi alcool butilic normal la cald, insolubile în apă.

IV. *N-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-N'-(p-tolil)-ureea*

Se lucrează ca şi în cazurile precedente cu 1,18 g (0,011 moli) p-toluidină. Prin recristalizare din alcool izopropilic rezultă 2,10 g (rdt. 60,98%) pulbere albă, microcristalină, p.t. = 154°C, solubilă la rece în alcool metilic, acetonă, cloroform, benzen, dioxan, DMF şi la cald în alcool etilic, alcool propilic normal, alcool izopropilic, insolubilă în apă.

V. *N-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-N'-(2',4'-dimetilfenil)-ureea*

Aplicînd același procedeu de lucru cu 1,33 g (1,36 ml ; 0,011 moli) m-xilidină asimetrică, după recristalizare din alcool izopropilic, rezultă 2,10 g (rdt. 58,66%) pulbere microcristalină albă, p.t. = 191°C, solubilă în acetonă, cloroform, DMF la rece, în alcool metilic, alcool etilic, alcool propilic normal, alcool izopropilic, benzen, dioxan, insolubilă în apă.

VI. *N-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-N'-(2',6'-dimetilfenil)-ureea*

Printr-o tehnică de lucru asemănătoare și cu 1,33 g (1,35 ml ; 0,011 moli) m-xilidină simetrică, s-au obținut 2,30 g (rdt. 64,25%) microcristale albe, aciculare (alcool butilic normal), p.t. = 214°C, greu solubile la rece în alcool metilic, solubile la cald în alcool etilic, alcool propilic normal, alcool butilic normal, cloroform, benzen, dioxan, DMF, insolubile în apă.

VII. *N-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-N'-(2'metoxifenil)-ureea*

Tehnica de lucru este asemănătoare cu 1,35 g (1,22 ml ; 0,011 moli) o-anisidină. După recristalizare din alcool butilic normal cu rezultat 1,90 g (rdt. 52,78%) pulbere microcristalină, albă, p.t. = 160°C, solubilă în alcool metilic, alcool etilic, acetonă, cloroform, benzen, dioxan, DMF la rece, în alcool propilic normal, alcool butilic normal la cald și insolubilă în apă.

VIII. *N-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-N'-(3'-metoxifenil)-ureea*

Folosindu-se 1,35 g (1,23 ml ; 0,011 moli) m-anisidină și după purificare din alcool izopropilic s-au obținut 1,80 g (rdt. 50%) microcristale albe, aciculare, p.t. = 135°C, solubile la rece în acetonă, dioxan, DMF, la cald în alcool etilic, alcool izopropilic, alcool butilic normal, insolubile în apă.

IX. *N-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-N'-(4'-metoxifenil)-ureea*

Modul de lucru similar, la condensare fiind necesare 1,35 g (0,011 moli) p-anisidină. Produsul brut a fost recristalizat din alcool izopropilic rezultînd 2,10 g (rdt. 58,33%) pulbere microcristalină, albă, p.t. = 168°C, solubilă la rece în acetonă, cloroform, la cald în alcool etilic, alcool izopropilic, benzen, dioxan, DMF, insolubilă în apă.

X. *N-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-N'-(2'-etoxifenil)-ureea*

Se lucrează conform aceleiași tehnici, cu 1,51 g (1,40 ml ; 0,011 moli) o-fenetidină. Recristalizarea din alcool butilic normal are ca rezultat 2,40 g (rdt. 64,17%) microcristale albe, p.t. = 141°C, solubile în cloroform, DMF la rece, în alcool etilic, alcool izopropilic, alcool butilic normal, acetonă, benzen, toluen, la cald și insolubile în apă.

XI. *N-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-N'-(3'-etoxifenil)-ureea*

Urmînd aceeași tehnică de lucru, cu 1,51 g (1,40 ml ; 0,011 moli) m-fenetidină și după purificare din alcool izopropilic, rezultă 2 g (rdt. 53,48%) pulbere microcristalină albă, p.t. = 148°C, solubilă la rece în

acetonă, cloroform, la cald în alcool etilic, alcool propilic normal, alcool izopropilic, alcool butilic normal, benzen, toluen, dioxan, DMF și insolubilă în apă.

XII. *N-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-N'-(4'-etoxifenil)-ureea*

Prin același procedeu și cu 1,51 g (1,40 ml ; 0,011 moli) p-fenetidină, se obțin 2,15 g (rdt. 57,5%), microcristale albe strălucitoare, p.t. = 207°C, solubile la rece în cloroform, la cald în alcool etilic, alcool propilic normal, alcool izopropilic, alcool butilic normal, acetonă, dioxan, DMF.

CONCLUZII

Continuînd sintezele în seria acizilor alcoxibenzoici, am obținut 12 noi ureide ale acidului 3,4,5-trimetoxibenzoic, prin condensarea acilizocianatului respectiv cu diferite amine aromatice.

Am stabilit pentru fiecare compus parametrii de lucru care au condus la randamente maxime și unele proprietăți fizice.

Rezultatele analizei cantitative a elementelor constitutive, încadrate în limitele unor erori experimentale admise, ca și spectrofotometria în infraroșu, au confirmat în întregime structura dedusă prin sinteză.

BIBLIOGRAFIE

1. MISSIR AL., ZOTA V., NEACȘU MARIA — Farmacia (Buc.), 1979, 27, 4, 217—220.
2. MISSIR AL., ZOTA V., NEACȘU MARIA — Farmacia (Buc.), 1980, 28, 3, 181—184.
3. MISSIR AL., ZOTA V., SOARE JEANA, CHIRIȚĂ ILEANA, PETREA I., STAN AL. — Farmacia (Buc.), 1982, 30, 4, 225—230.
4. SOARE JEANA, MISSIR AL., CHIRIȚĂ ILEANA, ZOTA V. — Farmacia (Buc.), 1981, 29, 2, 93—98.
5. ZOTA V., SOARE JEANA, MISSIR AL., CHIRIȚĂ ILEANA, NEACȘU MARIA — Farmacia (Buc.), 1981, 29, 3, 139—144.
6. MISSIR AL., ZOTA V., SOARE JEANA, CHIRIȚĂ ILEANA — Farmacia (Buc.), 1984, 32, 1, 53—56.
7. CRISTEA ELENA, MISSIR AL., RIZEA V., NICHIFOR MAGDALENA — Farmacia (Buc.), 1979, 27, 2, 91—98.
8. CRISTEA ELENA, MISSIR AL., RIZEA V., DOBRIN R., GEORGESCU C. — Farmacia (Buc.), 1980, 28, 1, 7—16.
9. CRISTEA ELENA, MISSIR AL., CHIRIȚĂ ILEANA, DAN G., GEORGESCU C. — Farmacia (Buc.), 1982, 30, 1, 41—48.
10. NURIDZHANYAN K. A., BULANOVA N. P., NESTEROVA L. M. — Zh. Org. Khem., 1967, 3, 2, 345—349.
11. NURIDZHANYAN K. A., KUZNETOSOVA G. V., BULANOVA N. P., NESTEROVA L. M. — Biol. Aktiv. Soedin, 1968, 6, 290. (C. A. 1969, 71, 123768 e)
12. NEIDLEIN R. — Ber. Chem., 1964, 91, 12, 3476—3479.
13. MAUTHNER F., CLARKE H. — Org. Synth., 1964, 1, 537.

Articol intrat în redacție la 17.IX.1987

Indicele de clasificare : 615.778.296

SUMMARY

Jeana Soare, Al. Missir, Ileana Chiriță, Elena Grigorescu, Elena Lehene, L. Morusciag — STUDIES IN THE ALCOXYBENZOIC ACIDS SERIES. UREIDS OF 3, 4, 5-TRIMETHOXYBENZOIC ACID. NOTE XI.

Condensation of 3, 4, 5-trimethoxybenzoil-isocyanate with some aromatic amines has resulted in the development of 12 new ureids of the 3, 4, 5-trimethoxybenzoic acid. The optimal working conditions were established, as well as certain physical properties of the compounds. The quantitative analysis of the constitutive elements, and infrared spectrophotometric studies have confirmed the structure.

РЕЗЮМЕ

Жана Соаре, Ал. Миссир, Иляна Кириця, Елена Григореску, Елена Легене, Л. Морусчаг — ИССЛЕДОВАНИЯ В СЕРИИ АЛКОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ. УРЕИДЫ 3,4,5-ТРИМЕТОКСИБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ. ЗАМЕТКА XI

Конденсация 3,4,5-триметоксибензоил-изоцианата с некоторыми ароматическими аминами привела к образованию серии 12 новых уреидов 3,4,5-триметоксибензойной кислоты. Были определены наилучшие условия работы и ряд физических свойств этих соединений. Количественный анализ составляющих их элементов, а также и спектрофотометрия в инфракрасном излучении подтвердили их структуру.

Studiul formulării şi vitezei de dizolvare in vitro a piroxicamului din comprimate

S. E. Leucuţa, Voichiţa Mureşan, Rodica Muntean, Felicia Teodor

I.M.F. şi I.C.C.F. Cluj-Napoca

REZUMAT *S-a cercetat influenţa unor variabile de formulare a comprimatelor cu piroxicam asupra vitezei de dizolvare a acestuia* in vitro. *Dizolvarea s-a urmărit în soluţie apoasă de acid clorhidric 0,1 N la 37°C şi la o agitare de 60 r.p.m., în condiţii îndepărtate de solubilitatea de saturaţie. Determinarea cantitativă a piroxicamului s-a făcut spectrofotometric în U.V. la 336 nm. Din curbele de dizolvare în timp, s-au calculat constantele de viteză, conform unei cinetici de ordinul întîi, folosind regresia liniară şi s-au calculat indicii statistici corespunzători. Viteza de dizolvare* in vitro *a piroxicamului creşte cu creşterea gradului de dispersie a particulelor, a granulelor şi a presiunii folosite în comprimare, precum şi prin asocierea unor umectanţi. Alegerea cu discernămînt a variabilelor de formulare poate conduce la prepararea unor comprimate de uz oral cu viteză de dizolvare rapidă şi reproductibilă a piroxicamului, premisă a unei biodisponibilităţi şi eficienţe terapeutice optime.*

Antiinflamatoare
Tablete
Solubilitate

Piroxicamul (N-(2-piridil)-3,4-dihidro-2-metil-4-hidroxi-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamidă-1,1-dioxid) este una din substanţele medicamentoase antiinflamatoare nesteroidice recent introduse, care avînd un timp de înjumătăţire biologică de 30—60 ore, permite administrarea unor doze unice zilnice pe cale orală (1—3). Solubilitatea în apă a piroxicamului este foarte mică, fiind de 1—2 mg% la valori de pH mai mici decît valoarea pKa $\equiv$ 5,3 şi creşte la 100 mg% pH = 7,5(4). Viteza de dizolvare a substanţei medicamentoase este strîns legată de formularea medicamentului şi poate fi influenţată prin factorii de formulare în funcţie de efectul farmacocinetic dorit (5). În cazul medicamentelor solide orale, substanţa medicamentoasă trebuie să se dizolve pentru a se putea absorbi. În cazul piroxicamului, viteza de dizolvare din preparatul farmaceutic este unul din cei mai importanţi factori care influenţează viteza de absorbţie şi implicit biodisponibilitatea.

În această lucrare s-a cercetat influenţa unor factori de formulare : mărimea particulelor substanţei medicamentoase, natura şi cantitatea

excipienților umectanți și lubrifianți, mărimea granulelor și a forței de comprimare, asupra vitezei de dizolvare *in vitro* a piroxicamului din comprimate experimentale (6).

MATERIAL ȘI METODE

Substanța medicamentoasă. Piroxicamul a fost sintetizat la I.C.C.F. Cluj-Napoca, conform tehnologiei predate Fabricii Terapia în vederea condiționării sub formă de comprimate de uz oral.

Analiza granulometrică și sortarea particulelor substanței medicamentoase s-a făcut cu site standardizate (D.I.N.) (D.D.R.). Particulele mai mici de 63 micrometri s-au evaluat microscopic, folosind un ocular etalonat.

Prepararea dispersiilor solide s-a făcut prin topirea unor amestecuri de piroxicam și uree în diferite raporturi în greutate, urmată de răcire bruscă, sub agitare, păstrare la exicator 48 ore, pulverizare și sortare.

Prepararea coprecipitatelor s-a făcut prin dizolvarea unor amestecuri de piroxicam și polivinilpirolidonă (Kolidon K-30) în diferite raporturi în greutate, în alcool etilic, urmată de evaporarea solventului la temperatura sa de fierbere, păstrare în exicator 48 ore, pulverizare și sortare.

Prepararea comprimatelor s-a făcut după o formulă de bază, la care s-au adus modificări reprezentînd variante experimentale : piroxicam 20 mg ; lactoză 100 mg, amidon 67 mg, gelatină 5 mg, talc 5 mg, stearat de magneziu 3 mg. S-a amestecat substanța medicamentoasă cu lactoza și amidonul, s-a adăugat o soluție apoasă de gelatină 5%, iar masa obținută s-a trecut prin site cu un diametru cunoscut al ochiurilor. Granulatul s-a uscat la 50°C, s-a omogenizat prin sită, s-a amestecat cu lubrifianții, talcul și stearatul de magneziu, apoi s-a comprimat la o mașină cu excentric cu un singur ponson, cu diametrul de 7 mm. S-au obținut comprimate cilindrice, în greutate de 0,200 g.

Determinarea rezistenței mecanice a comprimatelor s-a făcut cu un dispozitiv Erweka pentru controlul acesteia. Acest parametru, împreună cu înălțimea în mm a comprimatelor cilindrice, a servit la precizarea categoriei presiunii de comprimare utilizată în trei mărimi diferite : mare, mică, medie, pentru diferite variante de comprimate experimentale.

Dizolvarea in vitro a piroxicamului din particule, dispersii solide sau comprimate, s-a determinat într-un vas de sticlă cu fund rotund, cu capacitate de 1 500 ml, în care s-au introdus probe corespunzătoare unui conținut de 20 mg piroxicam, peste mediul de dizolvare, 1 000 ml soluție apoasă acid clorhidric 0,1 N (pH = 1,1) la temperatura de 37°C $\pm$1° menținută prin termostatarea unei băi de apă exterioare. Pulberile s-au presărat pe suprafața mediului de dizolvare, iar comprimatele s-au introdus în acesta. Agitarea mediului s-a făcut cu un agitator din sticlă, cu palete cu brațele de 30 $\times$ 10 $\times$ 2 mm, plasate la 3 cm de fundul vasului, cu o viteză de 60 r.p.m. Periodic s-au prelevat probe, care s-au filtrat și în care s-a determinat cantitativ piroxicamul. Volumul de lichid prelevat s-a înlocuit cu solvent.

Determinarea cantitativă a piroxicamului s-a făcut spectrofotometric în U.V. la 336 nm, la un aparat VSU-2P Karl Zeiss, Jena, în cuve de 1 cm^3, folosind acid clorhidric 0,1 N ca martor. Cu ajutorul unei curbe de etalonare cuprinzînd valorile extincțiilor pentru concentrații între 1--20 μg/ml, s-au aflat concentrațiile piroxicamului în probe. Aces-

tea s-au reprezentat sub forma unor curbe de dizolvare exprimînd cantitatea procentuală dizolvată în timp, față de cantitatea totală luată în lucru. Rezultatele sînt media a 2—3 determinări.

Calculul constantelor de dizolvare și calculul statistic s-a efectuat asupra perechilor de valori concentrație-timp, ale fiecărei determinări experimentale de dizolvare, conform unei cinetici de ordinul întîi, folosind regresia liniară prin metoda celor mai mici pătrate. S-a calculat indicele de corelare liniară *(r)*, testul *F* (Fischer) și variația explicată *(EV)* pentru fiecare set de date experimentale, precum și intervalul de încredere. Calculele s-au făcut cu ajutorul unui calculator numeric, Robotron KSR-4100 (R.D.G.).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Mărimea particulelor este un factor important în procesul de dizolvare a substanțelor medicamentoase greu solubile în apă. Analiza granulometrică a lotului de piroxicam folosit în cercetare a arătat un diametru mediu de 166,36 μm, dar și un grad ridicat de polidispersie a particulelor (fig. 1). Studiul vitezei de dizolvare a particulelor în funcție de marimea lor a condus la curbele de dizolvare redate în figura 2 și a constantelor de viteză a dizolvării redate în tabelul I. Se constată că viteza de dizolvare a piroxicamului crește cu creșterea gradului de dispersie a particulelor. În cazul particulelor micronizate prin triturare, viteza de dizolvare este mult crescută în prezența unui umectant (Tween 80), adăugat mediului de dizolvare în concentrație de 0,01 g%.

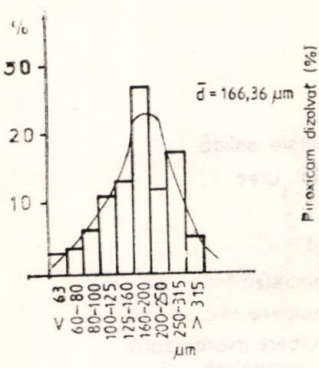


Fig. 1 — Curba distribuției pe clase granulometrice a particulelor de piroxicam din pulberea lotului folosită în cercetare.

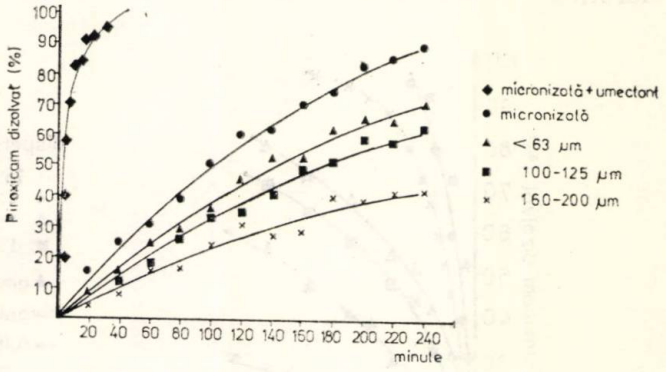


Fig. 2 — Curbele de dizolvare ale piroxicamului din particule de diferite mărimi (μm).

Se știe că viteza de dizolvare a substanțelor medicamentoase greu solubile poate fi crescută prin dispersarea lor într-o matriță solubilă în apă. Metodele de obținere includ topirea sau utilizarea unui solvent comun (7, 8). În figurile 3 și 4 sînt redate curbele de dizolvare a piroxicamului din dispersia solidă în uree, respectiv din coprecipitatul cu polivinilpirolidona. Constantele de viteză a dizolvării sînt redate în tabelul II. Se constată că viteza de dizolvare a piroxicamului crește cu creșterea proporției excipientului hidrofil în dispersia solidă, valorile cele mai mari constatîndu-se la raportul piroxicam : matriță de 1:9. Se constată, de asemenea, că în amestecul fizic al dispersiilor cercetate, viteza de

Tabelul I

Constantele de viteză a dizolvării particulelor de piroxicam cu granulometrie diferită

	Mărimea particulelor (0)				
	160 — 200	100 — 125	63	*micronică*	*micronică + umectant Tween* 80
k (min^{-1}) (± interval de încredere)	0,00248 (0,000482)	0,445 (0,00066)	0,00522 (0,00065)	0,00921 (0,00138)	0,1188 (0,0174)
Indici statistici					
r	0,9817	0,9892	0,9923	0,9890	0,9895
F	70,8	121	171	89	78
EV	95,5	97,3	98,1	97,1	97,2

r = coeficient de corelare liniară; F = testul Fischer;
EV = varianța explicată

dizolvare a piroxicamului este mai mică decît în cazul dispersiilor solide, la același raport în greutate (1:3). Aceste fapte sugerează posibilitatea creșterii vitezei de dizolvare a piroxicamului prin folosirea unor particule cu grad de dispersie avansat, obținute prin sortare, prin pulverizare și adaus de umectanți, sau prin folosirea unor dispersii solide în matrițe hidrofile.

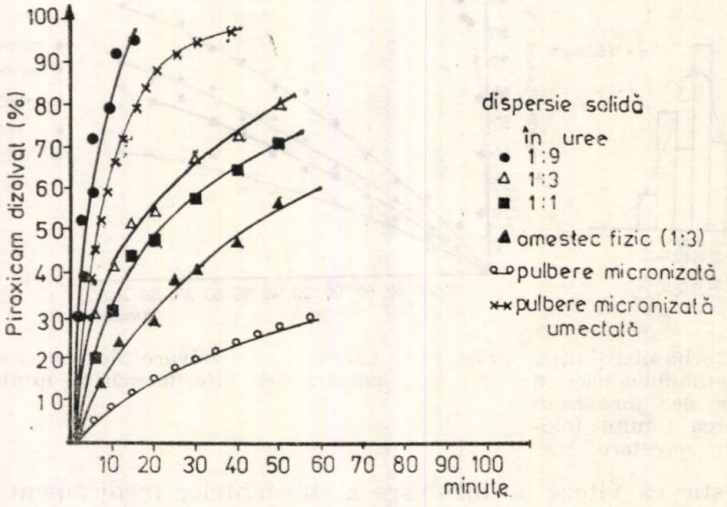


Fig. 3 — Curbele de dizolvare ale piroxicamului din dispersii solide în uree în diferite raporturi (g:g).

S-au preparat comprimate în care piroxicamul s-a încorporat sub formă de pulbere cu granulometrie diferită, evitînd pe cît posibil orice formă de triturare în preparare, spre a păstra gradul de dispersie inițial. Comportamentul la dizolvare a piroxicamului din variantele de comprimate experimentale cu particule de diferite mărimi este redat în

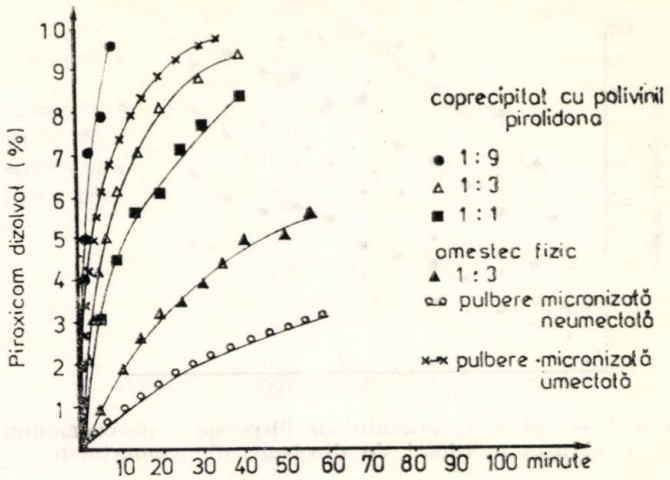


Fig. 4 — Curbele de dizolvare ale piroxicamului din coprecipitate cu polivinilpirolidonă în diferite raporturi (g:g).

figura 5, iar constantele de dizolvare sînt redate în tabelul III. Se constată că viteza de dizolvare crește cu creșterea gradului de dispersie a piroxicamului. Constantele de viteză în cazul comprimatelor au valori superioare celor constatate la particulele ca atare (tabelul III, tabelul I). S-a constatat însă o viteză de dizolvare mai mică la comprimatele cu particule micronizate prin pulverizare comparativ cu cele mai mici de 63 μm obținute prin sortare. Acest fenomen se poate explica prin faptul că particulele micronizate au rămas cu un strat de aer absorbit la suprafață, ceea ce le micșorează suprafața specifică în comparație cu cele mai mari, polidisperse, cu mărimi pînă la 63 μm.

S-a cercetat de aceea și influența asupra dizolvării piroxicamului a asocierii unui umectant, precum și a unor proporții diferite a unui agent hidrofob, stearatul de magneziu utilizat ca lubrifiant. În figura 6 sînt

Tabelul II

Constantele de viteză a dizolvării piroxicamului din dispersiile solide în uree (P: U) și din coprecipitatele cu polivinilpirolidona (P: PVP)

	Raportul piroxicam: matriță (g/g)							
	1 :9		1 :3		1 :1		Amestec fizic	
	P:U	*P:PVP*	*P:U*	*P:PVP*	*P:U*	*P: PVP*	*P:U*	*P:PVP*
$k(min^{-1})$ (± interval de încredere)	0,2066 (0,0105)	0,3964 (0,0873)	0,027 (0,0027)	0,066 (0,0056)	0,023 (0,0045)	0,0377 (0,007)	0,0123 (0,0026)	0,0123 (0,0024)
Indici statistici								
r	0,9987	0,9766	0,9950	0,9964	0,9813	0,9820	0,9791	0,9811
F	633	20	99	181	26	27	31	34
EV	99,6	93	98,5	98,9	94,4	94,6	94,2	94,7

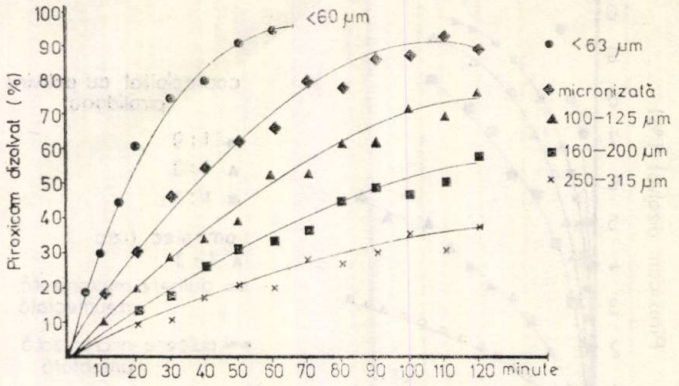


Fig. 5 — Influența gradului de dispersie a piroxicamului (µm) asupra vitezei de dizolvare din comprimate.

Tabelul III

Constantele de dizolvare ale piroxicamului din comprimate cu pulberi de mărime cunoscută

	Mărimea particulelor de piroxicam incorporate în tablete (µm)				
	250–315	160–200	400–125	*micronică*	63
k(min^{-1}) (± interval de încredere)	0,00339 (0,00122)	0,00665 (0,00123)	0,0119 (0,00147)	0,0211 (0,0035)	0,05 (0,00698)
Indici statistici					
r	0,9409	0,9832	0,9925	0,9864	0,9904
F	18	67	175	95,9	34
EV	85,6	95,8	98,1	96,6	96,8

redate curbele de dizolvare ale piroxicamului din comprimate preparate cu pulbere micronizată în prezența unor umectanți diferiți : Tween 80 0,5 mg/comprimat sau laurilsulfat de sodiu 0,5 mg/comprimat, precum și cu pulbere de piroxicam triturată în prezența lactozei.

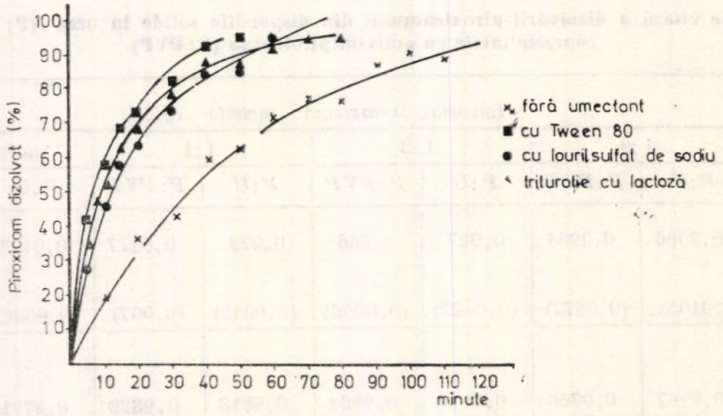


Fig. 6 — Influența umectantului asupra vitezei de dizolvare a piroxicamului din comprimate.

În figura 7 sînt redate curbele de dizolvare ale piroxicamului din comprimate la care s-au asociat granulatului uscat proporții diferite de stearat de magneziu. În tabelul IV sînt constantele de dizolvare ale piroxicamului din comprimate cu diferiți umectanți, iar în tabelul V

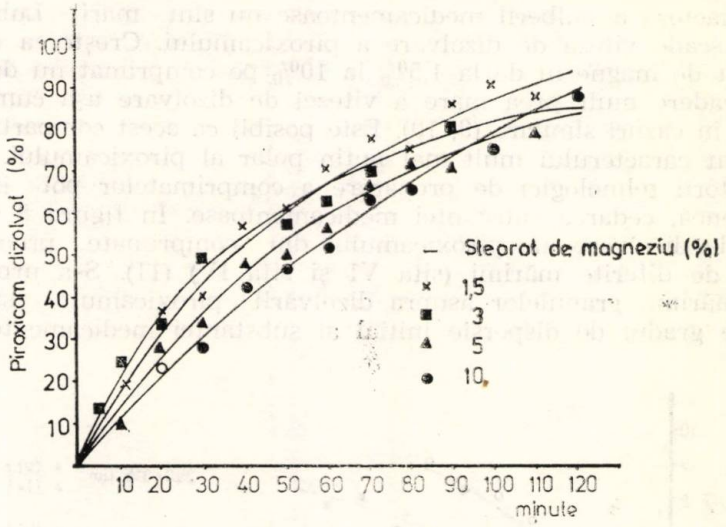


Fig. 7 — Influența proporției de stearat de magneziu în comprimatele cu piroxicam asupra vitezei de dizolvare *in vitro*.

Tabelul IV

Constantele de dizolvare ale piroxicamului din comprimate cu umectanți diferiți

	Fără umectant	*Tween* 80	*Laurilsulfat de sodiu*	*Trituraţie cu lactoză*
k (min^{-1}) (± interval de încredere)	0,0217 (0,00426)	0,0555 (0,0048)	0,0423 (0,0091)	0,0366 (0,00566)
Indici statistici				
r	0,9813	0,9962	0,9776	0,9883
F	60	175	36	83
EV	95,3	98,9	94	97

Tabelul V

Constantele de dizolvare ale piroxicamului din comprimate cu agent lubrifiant hidrofob (stearat de magneziu) în diferite proporții

	1,5 %	3 %	5 %	10 %
k (min^{-1}) (± interval de încredere)	0,0223 (0,0047)	0,0151 (0,00232)	0,0146 (0,00132)	0,0182 (0,00436)
Indici statistici				
r	0,9786	0,9884	0,9959	0,9725
F	60	98	284	46,3
EV	94,8	97,1	98,9	93,3

constantele de dizolvare din comprimate cu proporții diferite de stearat de magneziu. Se constată că adaosul de umectant la pulberea micronizată de piroxicam introdusă în comprimate a determinat creșterea vitezei de dizolvare în comparație cu cea din comprimatele fără umectant. Diferențele între efectul diferiților umectanți utilizați sau simpla trituratie cu lactoză a pulberii medicamentoase nu sînt mari. Lubrifiantul hidrofob scade viteza de dizolvare a piroxicamului. Creșterea cantității de stearat de magneziu de la 1,5% la 10% pe comprimat nu determină însă o scădere mult prea mare a vitezei de dizolvare așa cum era de așteptat, în cazuri similare (9, 10). Este posibil ca acest compartiment să fie datorat caracterului mult mai puțin polar al piroxicamului.

Factorii tehnologici de preparare a comprimatelor pot influența, de asemenea, cedarea substanței medicamentoase. În figura 8 se redau curbele de dizolvare ale piroxicamului din comprimate preparate cu granulat de diferite mărimi (sita VI și sita IV) (11). S-a urmărit influența mărimii granulelor asupra dizolvării piroxicamului și ținînd seama de gradul de dispersie inițial al substanței medicamentoase (ta-

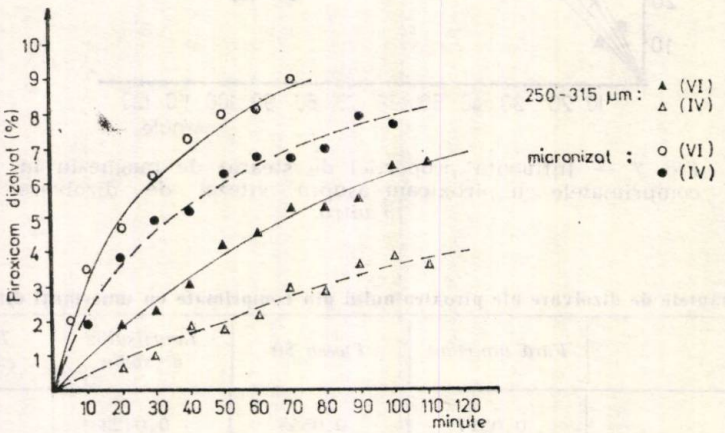


Fig. 8 — Influența mărimii granulelor și a gradului de dispersie a particulelor de piroxicam, asupra vitezei de dizolvare din comprimate.

Tabelul V

Constantele de dizolvare ale piroxicamului din comprimate cu particule de anumită mărime și granule de mărimi diferite

	Particule micronice		*Particule 250—315 mm*	
	Granule mici (sita VI)	*Granule mari (sita IV)*	*Granule mici (sita VI)*	*Granule mari (sita IV)*
k (min^{-1}) (±interval de încredere)	0,03 (0,00376)	0,0135 (0,0029)	0,00979 (0,00175)	0,0047 (0,0014)
Indici statistici				
r	0,9922	0,9773	0,9844	0,9567
F	85	49	73	21
EV	97,8	94,3	96,1	89,1

belul VI). Se constată că folosind la prepararea comprimatelor granule mai mici, viteza de dizolvare este mai mare. Totuși influența mărimii granulelor asupra dizolvării este mai mică decît influența mărimii inițiale a particulelor de piroxicam formulat în comprimate. Astfel, comprimatele cu piroxicam micronizat au viteză de dizolvare mai mare decît cele cu particule de 250—315 µm indiferent de mărimea granulelor folosite la obținerea comprimatelor.

Influența presiunii de comprimare asupra vitezei de dizolvare a piroxicamului din comprimate este ilustrată în figurile 9 și 10, precum și în tabelele VII și VIII. S-au folosit trei presiuni de comprimare diferite, notate prin expresiile mare, mică și medie, corespunzînd la o rezistență mecanică a comprimatelor de 60 ; 2,5 și respectiv 15 kg, precum și la o înălțime de 0,35 ; 0,5 și respectiv 0,4 mm. Se constată că indiferent de mărimea inițială a particulelor de piroxicam și a granulelor folosite la obținerea comprimatelor, presiunile mari folosite la comprimare determină cea mai mare viteză de dizolvare. Aceasta este urmată de comprimatele obținute la presiuni mici, cea mai mică viteză de dizolvare fiind constatată la presiunile medii utilizate. Presiunea mare determină probabil o fracturare suplimentară a particulelor, ceea ce explică creșterea vitezei de dizolvare. Presiunile mici permit dezagregarea rapidă și dizolvarea substanței medicamentoase cu o viteză ce depinde de mărimea particulelor. La presiunile medii folosite, sudarea granulelor întîrzie dizolvarea, comparativ cu cea observată la presiunile mici. Totuși, diferențele între viteza de dizolvare la comprimatele obținute la presiuni de comprimare diferite, nu sînt mari. Întrucît, cu presiunile mari este dificil de lucrat, iar la presiunile mici rezistența mecanică a comprimatelor este necorespunzătoare, presiunile medii utilizate în comprimare par a fi corespunzătoare. Mărimea inițială a granulelor și mai ales mărimea particulelor de piroxicam folosite la prepararea comprimatelor au o influență însemnată asupra vitezei de dizolvare și aparent mai mare decît cea determinată de presiunea de comprimare.

În concluzie, factorii de formulare pot influența viteza de dizolvare a piroxicamului din comprimate. Aceasta crește cu creșterea gradului de dispersie a particulelor substanței medicamentoase, a granule-

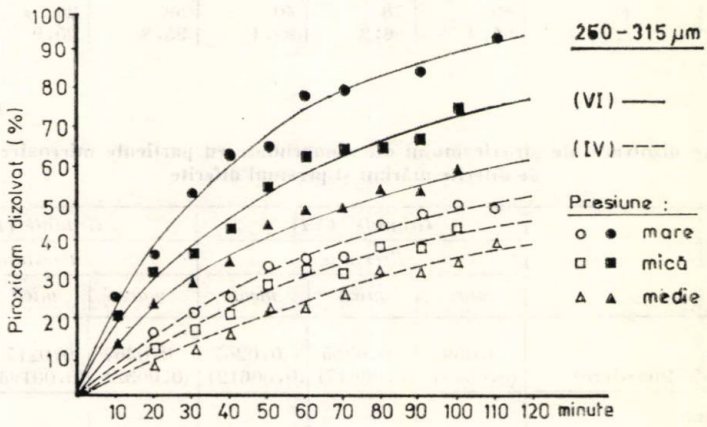


Fig. 9 — Influența presiunii de comprimare asupra vitezei de dizolvare a piroxicamului cu particule de 250—315 µm, din comprimate preparate cu granule mici (VI) și mari (IV).

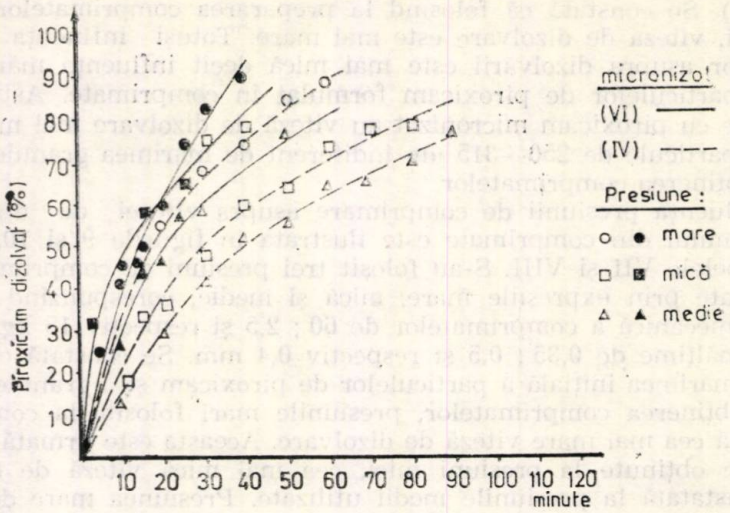


Fig. 10 — Influența presiunii de comprimare asupra vitezei de dizolvare a piroxicamului micronizat din comprimate preparate cu granule mici (VI) și mari (IV).

Tabelul VII

Constantele de dizolvare ale piroxicamului din comprimate cu particule mari (250—315 nm) cu granule de diferite mărimi și presiuni diferite

	Granule sita VI			*Granule sita IV*		
	Presiune			*Presiune*		
	mare	*mică*	*medie*	*mare*	*mică*	*medie*
k (min^{-1}) (± interval de încredere)	0,0231 (0,00423)	0,0121 (0,00209)	0,00869 (0,00209)	0,00605 (0,00111)	0,00546 (0,0015)	0,004612 (0,00101)
Indici statistici						
r	0,9836	0,9853	0,9723	0,9835	0,9643	0,9766
F	69	78	40	59	26	41
EV	95,9	96,3	93,1	95,8	90,9	94

Tabelul VIII

Constantele de dizolvare ale piroxicamului din comprimate cu particule micronice, cu granule de diferite mărimi și presiuni diferite

	Granule (VI)			*Granule (IV)*		
	Presiune			*Presiune*		
	mare	*mică*	*medie*	*mare*	*mică*	*medie*
k (min^{-1}) (± interval de încredere)	0,059 (0,0074)	0,0355 (0,00647)	0,0267 (0,00612)	0,0367 (0,0032)	0,0217 (0,00196)	0,0159 (0,00202)
Indici statistici						
r	0,9922	0,9838	0,9748	0,9962	0,9960	0,9920
F	42	30	19	129	204	123
EV	97,4	95,1	92,5	98,8	98,9	97,9

lor și a presiunii de comprimare, precum și la asocierea de agenți umectanți.

Alegerea cu discernământ a variabilelor de formulare a comprimatelor cu piroxicam poate conduce la prepararea unui medicament cu viteză de dizolvare rapidă a substanței medicamentoase, premisă a unei biodisponibilități și eficiențe terapeutice optime.

BIBLIOGRAFIE

1. WISEMAN E. H., HOBBS D. C. — Am. J. Med., 1982, 72, 9.
2. SCHIANTARELLI P., ACERBI D., BOVIS G. — Arzneim. Forsch. 1981, 31, 92.
3. HOBBS D. C. — Am. J. Med., 1986, 81 (Suppl. 5 B), 22.
4. HERZFELDT C. D., KILMMEL R. — Drug Dev. Ind. Pharm., 1983, 9, 767.
5. LEUCUȚA S. E. — Introducere în biofarmacie, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1975.
6. * * * — Partea a 78-a a lucrării „Contribuții la cercetarea biofarmaceutică a medicamentelor" (S. E. Leucuta și colab.).
7. CHIOU W. L., RIEGELMAN S. — J. Pharm. Sci., 1971, 60, 1 281.
8. HAJRATWALA B. R. — Aust. J. Pharm. Sci., 1974, NS3, 101.
9. LEUCUȚA S., POP R. — Clujul med., 1982, 55, 60.
10. CUREA E., LEUCUȚA S. E., TAMAS S. — Farmacia (Buc.), 1980, 28, 123.
11. * * * — Farmacopeea română, ed. a IX-a Edit. Medicală, București, 1976.

Articol intrat în redacție la 16.XI.1987

Indicele de clasificare : 615.759—014.125—092.254

SUMMARY

S. E. Leucuța, Voichița Mureșan, Rodica Muntean, Felicia Teodor — THE STUDY OF FORMULATION, AND OF THE IN VITRO SOLVING VELOCITY OF PYROXYCAM FROM TABLETS.

The influence was studied of certain formulation variables of pyroxycam tablets on the in vitro solving velocity of the product. The solving was followed in hydrochloric acid aqueous solution (0.1 N) at 37°C, and at a revolving speed of 60 r.p.m., in conditions far removed from the saturation solubility. The quantitative determinatíon of pyroxycam was made by spectrophotometry in the UV range at 336 nm. The time/solving curves alloed to calculate the velocity constants according to a first order kinetics with the aid of linear regression. Corresponding statistical indexes were also calculated. The in vitro solving velocity of pyroxycam increases with the degree of dispersion of the particles, of the granules, and of the pressure used in the manufacturing of the tablets, as well as in relation to the asociation of certain humidifiers. The careful choice of the formulation variables may lead to the preparation of tablets for oral administration with a high velocity solving capacity, as well as highly reproductible. This is a major premiss of bioavailability and of optimal therapeutic efficiency.

РЕЗЮМЕ

С. Е. Леукуца, Войкица Мурешан, Родика Мунтян, Феличия Теодор — ИЗУЧЕНИЕ ФОРМУЛИРОВКИ И БЫСТРОТЫ РАСТВОРЕНИЯ ИН ВИТРО ПИРОКСИКАМА ИЗ ТАБЛЕТОК

Авторы исследовали влияние некоторых вариантов формулировки таблеток пироксикама на скорость их растворения, *ин витро*. Растворение изучалось в водном растворе соляной кислоты 0,1 N при температуре в 37°С и взбалтывая по 60 об/мин, при условиях отдаленных от насыщенной растворимости. Количественное определение пироксикама производилось электрофотометрически в ультрафиолетовом излучении на уровне 336 NM. Исходя из кривых растворения во времени, вычислялись константы их скорости, согласно кинетике первого разряда, используясь линейная регрессия, и, таким образом, вычислялись и соответствующие статистические пока-

затели. Быстрота растворения *in vitro* пироксикама повышается в зависимости от повышения степени дисперсии частиц и гранул и от давления примененного для сжимания материала, а также и от сочетания с некоторыми увлажняющими веществами. Рассудительный выбор вариантов формулировки может обусловить приготовление таблеток для орального потребления, обладающих повышенной и воспроизводимой быстротой растворения пироксикама, что является предпосылкой для наилучшего биологического использования и для оптимальной лечебной эффективности этого препарата.

REFERAT

UN TIROMIMETIC CARE SCADE NIVELELE PLASMATICE ALE COLESTEROLULUI FĂRĂ A CREȘTE ACTIVITATEA CARDIACĂ, **A. H. Underwood,** Nature, 1986, 324, 6 096, 425

Concentrațiile colesterolului sînt crescute în plasmă în hipotiroidism și scăzute în hipertiroidism. Administrarea hormonilor tiroidieni pentru tratarea hipotiroidiei duce implicit la normalizarea colesterolului plasmatic. Din păcate, hormonii tiroidieni (3, 3, 5-triiod-L-tironina, T_3 și L-tiroxina, T_4) nu pot fi utilizați în tratarea hipercolesterolemiilor datorită unor acțiuni adverse ale lor, în special pe inimă. Efectele cardiace pot fi o consecință directă a interacției hormonilor cu receptorii lor cardiaci sau un rezultat al creșterii caracteristice în rata de conducere metabolică, indirect, pentru a crește *out put*-ul cardiac.

Hormonii tiroidieni acționează și pe ficat, în cîteva cazuri, care pot crește eliminarea colesterolului. Acestea includ inducerea de receptori ai LDL *(low density lipoproteins),* lecitin — colesterol acil transferazei, lipozei hepatice etc.

Astfel, un agent care mimează hormonii tiroidieni în activitatea lor hepatică, dar nu în activitatea cardiacă poate fi un agent valoros pentru tratarea hipercolesterolemiei.

Autorii articolului descriu o nouă clasă de tiromimetice selective. Cel mai potent dintre ele SK&-FL-94901 este la fel de activ (după administrare cronică) ca T_3 pe ficat, dar are cam 0,1% din activitatea lui pe inimă.

Structura SK&-FL-94901 a fost realizată prin coroborarea cîtorva premise structură-acțiune care arătau că:

— o structură — miez difenil eter care poartă un hidroxil în 4' și halogeni în 3,5 este esențială pentru legarea pe receptor ;

— un substituent alkil în 3' este o înlocuire bună pentru atomul de iod 3' din T_3.

Selectivitatea de organ a SK&-FL-94901 nu pare a rezulta din diferențe ale receptorilor în diferite țesuturi, întrucît afinitățile receptorilor cardiaci și hepatici sînt similare pentru cîteva sute de compuși, sugerînd că cei doi receptori sînt identici. Interacția cu proteina nucleară ligand de T_3 este evidentă și pentru SK&-FL-94901, dar factorii controlînd accesul hormonului la proteinele nucleare, pot exercita o influență puternică asupra activității acestui compus. Experimente ale altor cercetători arată că în nucleu concentrația T_3 e mult mai mare ca în citoplasmă, (presupunînd existența unei pompe nucleare), ceea ce ar explica diferențele în intensitatea de acțiune a tiromimeticelor pe organe țintă ca inimă și ficat.

Dozele de SK&-FL-94901 necesare pentru acțiunea pe ficat (ducînd la scăderea colesterolului) sînt mult mai mici ca cele avînd efect cardiac, ceea ce dă speranțe pentru utilizarea lui în tratamentul hipercolesterolemiilor și, sugerează autorii, în prevenirea aterosclerozei. Substanța SK&-FL-94901 se află sub control toxicologic.

Văduva Gabriela

Cercetări în vederea obținerii unui sirop cu clorură de potasiu

Aneta Verbuță, I. Mîndreci, Vera Huzum

Disciplina de Tehnică farmaceutică și Fizică farmaceutică,
Facultatea de Stomatologie și Farmacie, Iași

REZUMAT *S-au elaborat 8 formule de siropuri cu KCl edulcorate și aromatizate, corespunzătoare organoleptic, care au folosit ca gastroprotectoare: carboximetilceluloză sodică Höechst sau sortul de producție indigenă.*

Toate formulele înscriu, în timp, variații foarte reduse privind pH-ul, indicele de refracție, vîscozitate și nu-și modifică conținutul în K^+. Aspectul și gustul rămîn plăcute și după 6 luni de conservare.

Kalium chloratum
Siropuri

Clorura de potasiu este condiționată de firmele străine de medicamente în diverse formulări de: comprimate (1), drajeuri (2), siropuri (3), soluții buvabile (4).

Clorura de potasiu dizolvată în apă în proporție administrabilă terapeutic (1 g la 14 ml apă) dă o soluție cu gust pronunțat sărat, metalic, fără miros particular. Este deci necesară mascarea acestui gust dezagreabil, pe lîngă imperativul toleranței locale de îndepărtare a efectului ulcerogen la nivel gastrointestinal. Pentru rezolvarea acestui ultim deziderat s-a introdus în formulările noastre carboximetilceluloză sodică de proveniență românească, care s-a comparat cu produsul similar Höechst, ceea ce ne-a permis și aprecierea posibilităților de valorificare a noului produs indigen în tehnica farmaceutică, cu referire la siropuri.

MATERIAL ȘI METODĂ

În urma tatonărilor făcute de edulcorare și aromatizare s-au elaborat 8 formule (detaliate în tabelul I) care s-au experimentat sub aspectul stabilității fizico-chimice în procesul conservării.

La formulele 1—4 s-a utilizat mucilagul de carboximetilceluloză românească (C.M.R.) 2% în diverse proporții, iar la formulele 5—8 s-a păstrat compoziția respectivă a formulelor 1—4, utilizîndu-se însă ca gastroprotector C.M.C.-Na Höechst. Menționăm că pentru conservarea siropurilor de la formulele 1, 2, 5 și 6 a servit soluția conservantă cu care s-a preparat siropul simplu și mucilagiile de C.M.C.-Na.

Tabelul I

Siropuri cu KCl, corespunzătoare organoleptic

Ingredient	*Formula în grame/doză*							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Clorura de potasiu	1	1	1	1	1	1	1	1
Sirop simplu (F.R.IX)	2	3	3	2	2	3	3	2
Sirop caramel	5,5	3,5	2	2	5,5	3,5	2	2
Acid E.A.C.	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Zaharină sodică	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Mucilag CMCR 2%	6	7	7	8	—	—	—	—
Mucilag CMC Höechst	—	—	—	—	6	7	7	8
Vanilină	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
Soluție conservantă (F.R.IX)	—	—	ad 15	ad 15	—	—	ad 15	ad 15

Legenda: Acid E.A.C. = acid epsilon aminocaproic

Formulele 1—8, conform tabelului I, au fost supuse următoarelor analize: conținutul în zahăr, pH-ul, conductivitatea electrică, vîscozitatea și conținutul în K^+.

Conținutul în zahăr s-a determinat la refractometrul Abbé, pH-ul s-a determinat la pH-metrul M 28-tip Radiometer, vîscozitatea a fost determinată la Rheo-Vîscometer Höppler (R.D.G.). Conductibilitatea electrică a fost determinată la conductometrul tip OK — 102/1 (R.P.U.). Conținutul în K^+ al siropurilor cu clorură de potasiu s-a determinat la aparatul AAS_1N de absorbție atomică prin metoda spectrofotometrică de emisie. Probele, în stare lichidă, se introduc printr-un sistem de pulverizare sub formă de aerosoli într-o flacără alimentată cu aer și acetilenă. Radiația flăcării este separată după lungimile de undă, transformată în semnale electrice cu un fotomultiplicator. Acestea la rîndul lor sînt amplificate și redate pe un aparat de măsură. Intensitatea radiației este proporțională cu cantitatea de potasiu introdusă în flacără. Pentru dozarea potasiului în probele analizate s-a trasat în prealabil o curbă de etalonare, folosind soluții de concentrații: 12,5; 25; 50; 100 mg/ml. Deoarece concentrația în K^+ a soluțiilor depășește domeniul de lucru al aparatului, acestea au fost diluate de 1800 ori în vederea analizei.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

La formulele 1—4 s-au variat în ordine descrescîndă cantitatea de edulcorant, constituită din amestecul siropului simplu cu caramel. Toate au ca mucilag gastroprotector, mucilagul de C.M.C.R. 2%. Formulele 5—8 sînt similare primelor patru formule, respectîndu-se ordinea respectivă, folosind însă C.M.C.-Na Höechst cu rol de gastroprotecție. Toate siropurile, 1—8, sînt corespunzătoare ca gust, miros și aspect.

pH-ul siropurilor 1—8 prezentate în tabelul I poate fi urmărit în figura 1.

Din figura 1 rezultă că în 14 zile are loc scăderea pH-ului la toate siropurile cercetate, în limite strîns apropiate cuprinse între 0,15—0,23.

Valorile conductibilității electrice la siropurile 1—8 sînt prezentate în figura 2.

Conductibilitatea electrică a siropurilor cu clorură de potasiu este de ordinul mS ; în timp, au loc creșteri ușoare care oscilează, în ansamblu, între 0,6 și 1,9 mS.

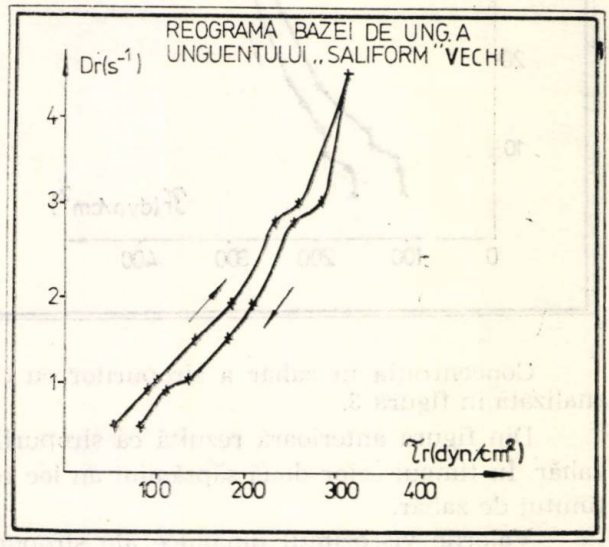


Fig. 1 — pH-ul siropurilor cu KCl în timpul conservării : 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 — formulele conform tabelului I.

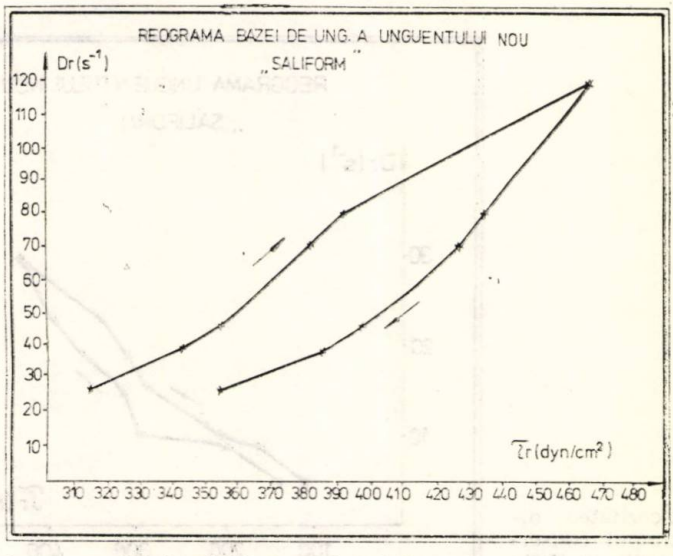


Fig. 2 — Conductibilitatea electrică a siropurilor cu KCl măsurată în mS : 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 — formulele conform tabelului I.

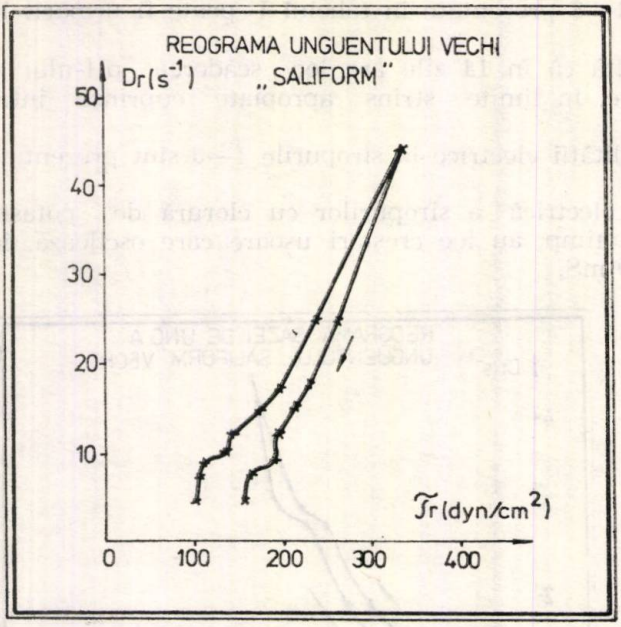


Fig. 3 — Concentrația în zahăr % a siropurilor cu KCl : 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 — formulele conform tabelului I.

Concentrația în zahăr a siropurilor cu clorură de potasiu poate fi analizată în figura 3.

Din figura anterioară rezultă că siropurile au conținut redus în zahăr. În timpul celor două săptămîni au loc reduceri foarte mici în conținutul de zahăr.

Valorile vîscozității dinamice ale siropurilor cu clorură de potasiu le prezentăm schematic în figura următoare :

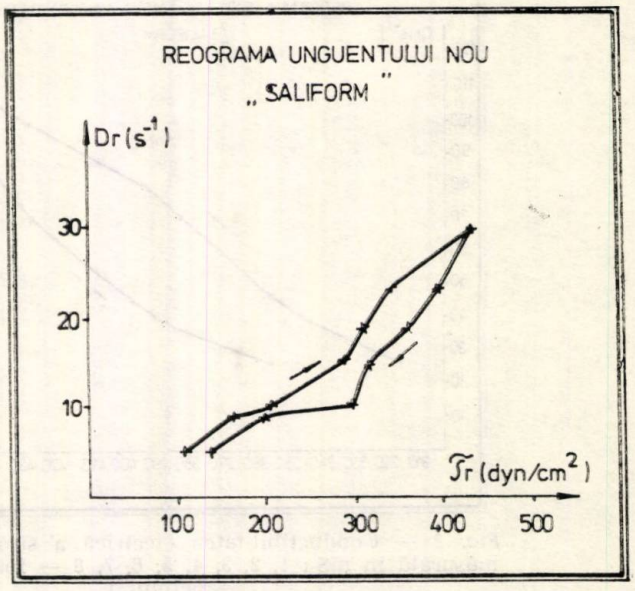


Fig. 4 — Vîscozitatea dinamică în timpul conservării la siropurile cu KCl : 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 — formulele conform tabelului I.

Din figura 4 se constată în general o reducere a vîscozității siropurilor cu clorură de potasiu, cu excepția formulelor 3 și 4, unde au loc creșteri ușoare ale acestui parametru.

Datele determinării concentrației K^+ le prezentăm în tabelul II.

Din tabelul anterior se observă că se menține nemodificat conținutul în K^+ în procesul conservării la toate probele cercetate.

Tabelul II

Datele experimentale privind determinarea K^+ la spectrometrul de absorbție AAS_1N

Proba	*Concentrația mg/ml*	*Diluția*		C_x g‰	
				după prep.	*după 14 zile*
E 1	12,5	11,5	—	12,5	—
E 2	25	16,7	—	25	—
E 3	50	23,6	—	50	—
E 4	100	30,5	—	100	—
1	—	23	—	41,4	41,3
2	—	25	1800×	45	45,1
3	—	24	1800×	43,2	43,1
4	—	23,5	1800×	42,3	42,3
5	—	24,8	1800×	44,6	44,6
6	—	21	1800×	37,8	37,8
7	—	21,2	1800×	38,2	38,1
8	—	23	1800×	41,4	41,2

Legenda — E 1, E 2, E 3, E 4 — soluțiile etalon
— unități arbitrare de emisie
C_w g‰ — concentrația K^+ în g‰
1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 sînt siropurile formulate conform tabelului I.

CONCLUZII

În urma tatonărilor, s-au elaborat 8 formule de siropuri cu clorură de potasiu, corespunzătoare organoleptic.

pH-ul siropurilor cu clorură de potasiu este în limitele unei bune toleranțe gastrice.

Prin conservare se modifică nesemnificativ următorii parametri de caracterizare ai siropurilor : conductibilitatea electrică, indicele de refracție, conținutul în zahăr și vîscozitatea.

Siropurile cu clorură de potasiu rămîn corespunzătoare sub aspectul caracteristicilor organoleptice, atît cele preparate cu C.M.C.-Na de proveniență indigenă, cît și cele preparate cu C.M.C.-Na Höechst.

BIBLIOGRAFIE

1. * * * — Dictionnaire Vidal, 1976, Paris.
2. * * * — Mémento Zyma, 1975—1976, 28.
3. * * * — Pharma index, 1980—1981 ; A guide to pharmaceutical products available in Greece.
4. * * * — Vademecum Polfa, Warszawa, 1980, 19.

Articol intrat în redacție la 9.IV.1987.

Indicele de clasificare : 615.732.21—014.14

SUMMARY

Aneta Verbuță, I. Mîndreci, Vera Huzum — STUDIES FOR OBTAINING A POTASSIUM CHLORIDE SYRUP

Eight formulations have been proposed of potassium chloride syrups in association with sweeteners and aromas, satisfactory from the organoleptic viewpoint. Gastroprotective agents used included carboxymethylcellulose (Höechst), or the romanian equivalent. All the formulas have very low variability with regard to pH, refraction index, viscosity in time. The potassium contents was not modified, and the aspect, as well as the taste remained satisfactory, even after 6 months of storage.

РЕЗЮМЕ

Анета Вербуцэ, И. Мындреч, Вера Гузум — ИССЛЕДОВАНИЯ ВВИДУ ПРИГОТОВЛЕНИЯ СИРОПА, СОДЕРЖАЩЕГО ХЛОРИСТЫЙ КАЛИЙ

Авторы выработали 8 формул подслащенных, ароматизированных, соответствующих органолептически сиропов, содержащих хлористый калий, в приготовлении которых были использованы, в качестве защитных для желудка веществ, натриевая карбоксилметилцеллюлеза Hoechst, или аналогичный продукт румынского производства.

Во всех формулах отмечаются, со временем, весьма ограниченные отклонения в отношении pH, рефрактометрического показателя и вязкости, а их содержание K^+ не изменяется. Внешний вид и вкус остаются приятными и после 6 месяцев сохранения.

Contribuţii la determinarea chimico-toxicologică a unor produşi cu nucleu benzodiazepinic. Nota I. Cercetarea cromatografică în strat subţire a clordiazepoxidului, diazepamului, medazepamului, nitrazepamului şi oxazepamului

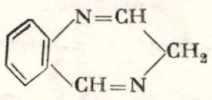
L. Armăşescu

Laboratorul de toxicologie, Facultatea de Stomatologie şi Farmacie, Bucureşti

Dintre tranchilizante, cel mai frecvent prescrise sînt benzodiazepinele. Aceşti compuşi au fost sintetizaţi întîmplător.

Astfel, în cursul unei încercări de a introduce o catenă laterală bazică (prezentă în numeroşi agenţi psihotropici), trei oxizi quinazolinici au fost trataţi cu amine primare de exemplu metilamina.

În locul 3-oxizilor aminometulquinazolinei aşteptaţi, a apărut heterociclul cu 7 atomi caracteristic 1,4-benzodiazepinelor :



Primul compus clordiazepoxidul a fost sintetizat în anul 1960, fiind urmat de diazepam (1962), oxazepam, nitrazepam (1964—1965) şi medazepam.

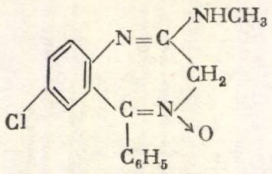
Nitrazepamul este dotat cu proprietăţi hipnotice evidente şi cu efecte antianxioase şi miorelaxante slabe.

Diazepamul are proprietăţi tranchilizante, sedative, miorelaxante şi anticonvulsivante.

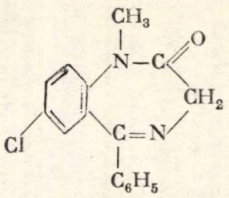
Clordiazepoxidul are proprietăţi antianxioase asemănătoare celor ale diazepamului. De asemenea are efect miorelaxant.

Medazepamul are proprietăţi tranchilizante, fiind eficace în diferite stări anxioase, inclusiv în cadrul sindromului psiho-vegetativ (5).

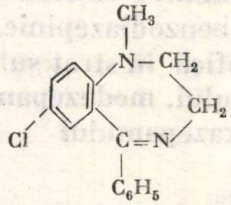
Intoxicaţiile cu derivaţi ai 1,4-benzodiazepinei ocupă unul din primele locuri în ceea ce priveşte frecvenţa lor, motiv pentru care ne-am propus în lucrarea de faţă studierea unor derivaţi mai importanţi, în ceea ce priveşte separarea şi identificarea lor pe cale cromatografică în strat subţire (fig. 1).



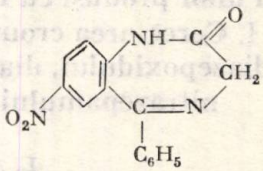
CLORDIAZEPOXID (7-clor-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxid)



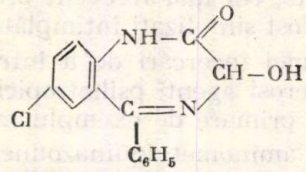
DIAZEPAM (7-clor-1-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2-onă)



MEDAZEPAM (7-clor-2,3-hidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepină)



NITRAZEPAM (2,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2-onă)



OXAZEPAM (7-clor-3-hidroxi-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-onă).

Fig. 1 — Derivați ai 1,4-benzodiazepinei.

Menționăm că Oelschlage și colab. (3) utilizează straturi de alumină neutră [sistem de solvenți : cloroform-metanol (98:2)], alumină bazică [sistem de solvenți : cloroform-metanol (99:1)] și silicagel G [sistem de solvenți : cloroform-acetonă (90:10)], pentru separarea clordiazepoxidului, a diazepamului și a nitrazepamului.

Thomas și Dryon (6, 7), utilizînd straturi de silicagel G, preconizează următoarele sisteme de solvenți : acetonă-metanol-amoniac (50:50:1) și benzen-eter de petrol-acetonă-amoniac (35:35:35:1), sisteme care nu permit separarea în bune condițiuni a derivaților benzodiazepinici luați în studiu.

MATERIALE ȘI METODĂ

1. *Pregătirea plăcilor cromatografice :* am utilizat plăci de sticlă de dimensiuni 20/20 cm, care s-au spălat cu detergenți, apoi cu alcool, după care s-au uscat. Ca fază staționară am utilizat Silicagel G Merck, după Stahl cu liant (13—15% $CaSo_4 \cdot {}^1/_2H_2O$) cu diametrul mediu al particulei 10—40 μ și pH = 7 (4).

Într-un vas Erlenmayer cu dop de sticlă se agită timp de 90 secunde 30 g silicagel și 64 ml apă distilată.

Pasta omogenă astfel obținută a fost întinsă cu ajutorul unui dispozitiv special pe plăci de sticlă cu dimensiunile menționate anterior, realizîndu-se un strat uniform și cu o grosime de 0,25 mm.

După uscare la aer liber, timp de 30 minute, cromatoplăcile au fost activate prin introducere într-o etuvă la 110°C timp de o oră, după care se lasă să se răcească într-un exicator cu clorură de calciu anhidră, unde se și păstrează. Dacă sînt folosite la cîteva zile după preparare, se activează din nou timp de o oră la 110°C.

2. *Sisteme de solvenți:* amestecurile de solvenți studiate au fost constituite din trei solvenți cu polarități diferite și anume: hexan, dicloretan și acetonă. Ele sînt prezentate în tabelul nr. 1, împreună cu valorile corespunzătoare ale raportului Rf pentru cele cinci substanțe luate în studiu.

3. *Revelator:* Revelarea spoturilor s-a realizat utilizînd reactivul Dragendorff, condiții în care spoturile s-au colorat în roșu-portocaliu pe fond galben.

Reactivul Dragendorff se prepară astfel (2):

a) Soluția I: se dizolvă 850 mg azotat bazic de bismut într-un amestec de 40 ml apă și 10 ml acid acetic.

Soluția II: se dizolvă 8 g iodură de potasiu în 20 ml apă distilată. Cele două soluții se amestecă și se pot păstra cîteva luni în sticle brune.

b) Pentru a se obține reactivul de pulverizare, se diluează 10 ml din soluția preparată cu 20 ml acid acetic și 100 ml apă distilată.

4. *Tehnica de lucru;* am utilizat tehnica cromatografică ascendentă unidimensională. O fracțiune din soluția cloroformică, care conține 20—50 μg substanță extrasă din urină, a fost evaporată la sec și reziduul dizolvat în 0,2—0,5 ml amestec cloroform-metanol (1:1) (v/v).

Soluția obținută este spotată pe cromatoplăci prin aplicarea cu ajutorul unei micropipete a soluției de analizat la o distanță de 2 cm de la extremitatea inferioară a cromatoplăcii, avînd grijă ca dimensiunea spotului obținut să nu depășească 0,5 cm și distanța dintre punctele de aplicare să fie de 15 mm.

De la linia de start se trage o linie la o distanță de 16 cm, pînă la aceasta înaintînd frontul developantului.

Pentru developarea cromatoplăcii, am utilizat camere cromatografice umplute pînă la aproximativ 0,5 cm cu sistemul de migrare și a căror atmosferă este saturată cu vaporii developantului. Introducerea developantului s-a făcut cu cel puțin 30 minute înainte de cromatografiere.

Pentru ușurarea saturării atmosferei camerei cromatografice am înmuiat fîșii de hîrtie de filtru în sistemul de developare și apoi le-am aplicat pe pereții vasului.

Cînd frontul developantului a atins distanța de 16 cm, cromatoplaca se scoată cu grijă și se lasă să se usuce la temperatura camerei.

După uscare se localizează spoturile prin pulverizare cu reactivul Dragendorff. Identificarea spoturilor s-a făcut prin măsurarea Rf-ului și compararea valorii lui cu valoarea Rf-ului substanțelor etalon.

5. *Rezultate:* rezultatele determinărilor cromatografice în strat subțire sînt prezentate în tabelul I. De asemenea variația valorilor Rf cu compoziția sistemului de solvenți în cazul celor cinci substanțe luate în lucru este reprezentată în diagrama ca sistem de două coordonate (fig. 2), așa cum indică Wakmundski și Rozylo (8).

Valorile Rf ale substanțelor luate în studiu sînt puse pe ordonată, iar concentrațiile celor trei componente ale fazei mobile sînt trecute pe abscisă.

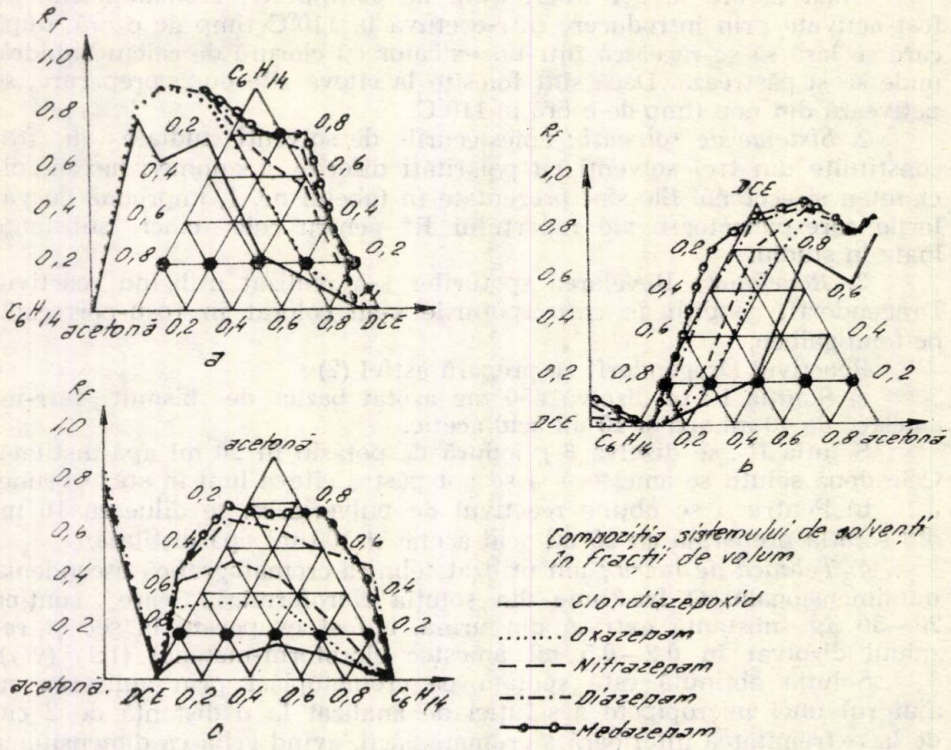


Fig. 2 — Cromatografie în strat subțire. Variația valorilor Rf cu compoziția sistemului de solvenți : *a* — concentrație constantă de hexan în amestec ; *b* — concentrație constantă de dicloretan în amestec ; *c* — concentrație constantă de acetonă în amestec.

Valorile concentrației fazei mobile (fracțiile de volum) sînt trecute într-un triunghi Gibbs, în care unghiurile corespund solvenților în concentrație de 100%. Linia dreaptă trasată peste triunghiul Gibbs arată compoziția fazei mobile. Valorile Rf ale substanțelor studiate sînt plasate ca puncte corespunzînd ca proiecție a liniei drepte pe ordonate. În cazul unui singur solvent (concentrația 100%) care este reprezentat în vîrful triunghiului, valorile Rf corespunzătoare sînt trecute chiar pe ordonată, în vecinătatea triunghiului.

Aceste diagrame redau în mod sugestiv relația Rf = f (compoziția fazei mobile constituită din trei componente).

Din analiza datelor prezentate în tabelul I și reprezentate în diagramele din fig. 2, precum și din reprezentarea grafică din fig. 3, reiese că cele mai bune rezultate se obțin cu sistemul de solvenți nr. 7 [acetonă-hexan-dicloretan (2:6:2)], care permite o bună separare a celor cinci substanțe luate în studiu și prezintă o aceeași selectivitate pe toată lungimea cromatogramei, intervalul valorilor Rf fiind cuprins între 0,10—0,69.

În alegerea sistemelor de solvenți am ținut seama de următoarele condiții pe care trebuie să le îndeplinească acestea :

— să separe complet două substanțe cu structuri asemănătoare, diferența dintre Rf-urile acestora fiind de cel puțin 0,05 ;

— nu trebuie să reacționeze cu substanța de analizat, nici cu reactivii de identificare și nici să le micșoreze sensibilitatea ;

Tabelul 1

Variația valorilor Rf cu compoziția sistemului de solvenți

Nr. crt.	*Sisteme de solvenți*	*Rf*				
		Clordiazepoxid	*Oxazepam*	*Nitrazepam*	*Diazepam*	*Medazepam*
1	Acetonă	0,77	0,85	0,85	0,85	0,83
2	Hexan	0,00	0,00	0,00	0,00	0,03
3	Dicloretan (DCE)	0,00	0,00	0,03	0,09	0,11
4	Acetonă-DCE (20: 80)	0,10	0,31	0,42	0,48	0,47
5	Acetonă-hexan-DCE (2: 2: 6)	0,13	0,33	0,50	0,66	0,71
6	Acetonă-hexan-DCE (2: 4: 4)	0,15	0,33	0,43	0,61	0,67
7	Acetonă-hexan-DCE (2: 6: 2)	0,10	0,19	0,27	0,54	0,69
8	Acetonă-hexan (20: 80)	0,03	0,04	0,06	0,21	0,43
9	Acetonă-hexan (80: 20)	0,61	0,92	0,93	0,92	0,90
10	Acetonă-hexan-DCE (6: 2: 2)	0,69	0,84	0,88	0,89	0,92
11	Acetonă-hexan-DCE (4: 2: 4)	0,22	0,53	0,64	0,71	0,71
12	Acetonă-hexan-DCE (4: 4: 2)	0,20	0,58	0,73	0,84	0,86
13	Acetonă-DCE (80: 20)	0,57	0,76	0,79	0,77	0,76
14	Hexan-DCE (20: 80)	0,00	0,02	0,03	0,04	0,06
15	Hexan-DCE (80: 20)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

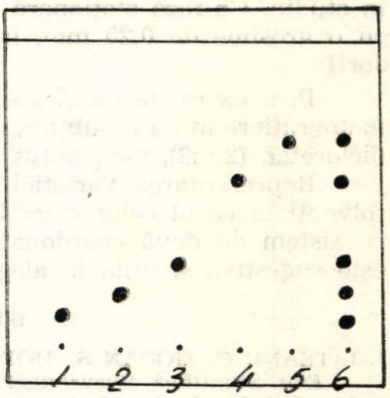


Fig. 3 — Cromatoplacă developată în sistemul de solvenți nr. 7 : acetonă-hexan-dicloretan (2:6:2) ; reactiv de revelare : R. Dragendorff.
1 = Clordiazepoxid
2 = Oxazepam
3 = Nitrazepam
4 = Diazepam
5 = Medazepam
6 = Amestec de benzodiazepine extras din urină.

— să aibe o compoziție constantă și ușor reproductibilă ;

— să determine repartiții ale căror izoterme să fie liniare, iar stabilirea echilibrului să se facă repede, spoturile să fie rotunde și să ocupe suprafețe aproximativ egale cu cele inițiale ;

— valorile Rf să fie cuprinse în intervalul 0,2—0,8 pentru a avea practic aceeași selectivitate pe o lungime cît mai mare a cromatogramei (1).

Pentru a verifica dacă rezultatele experimentale obținute cu sistemul de solvenți nr. 7, lucrînd cu substanțe pure sînt reproductibile și în cazul substanțelor extrase din urină, am luat în lucru 50 ml urină de la un subiect normal, căreia i-am adăugat în cantități de cîte 100 μg clordiazepoxid, diazepam, medazepam, nitrazepam și oxazepam.

Izolarea benzodiazepinelor din urină s-a făcut prin extracție cu cloroform în mediu alcalin.

Proba de urină s-a alcalinizat cu NaOH 0,1 N, pînă la pH = 10, după care s-a executat extracția în trei rînduri cu cîte un volum egal de cloroform. Soluția extractivă a fost uscată cu sulfat de sodiu anhidru și a fost evaporată la sicitate într-o capsulă de porțelan.

Reziduul obținut a fost dizolvat în 0,5 ml amestec cloroform-metanol (1:1) (v/v).

Soluția obținută a fost spotată pe o cromatoplacă de dimensiunile 20/20 cm, acoperită cu un strat de Silicagel G Merk, după Stahl, fiind apoi developată cu ajutorul sistemului de solvenți nr. 7 [(acetonă-hexan-dicloretan (2:6:2)].

Rezultatul obținut a dovedit că prin extracția din mediul alcalin a urinii cu cloroform, urmată de o cromatografiere în strat subțire, utilizînd sistemul de solvenți nr. 7, se pot pune în evidență cele cinci benzodiazepine din urină.

CONCLUZII

În cadrul cercetării cromatografice în strat subțire a Clordiazepoxidului, Diazepamului, Medazepamului, Nitrazepamului și a Oxazepamului, am studiat 15 sisteme de solvenți formate din una, două sau trei componente cu polarități diferite, cele mai bune rezultate fiind obținute cu sistemul de solvenți constituit din acetonă-hexan-dicloretan (2:6:2), care permite o bună separare a celor cinci benzodiazepine luate în studiu. Ca fază staționară s-a utilizat Silicagel G. Merck, după Stahl, cu o grosime de 0,25 mm, iar ca reactiv de revelare reactivul Dragendorff.

Prin extracție cu cloroform a urinii alcalinizate, urmată de o cromatografiere în strat subțire, utilizînd sistemul de solvenți acetonă-hexan-dicloretan (2:6:2), s-au putut pune în evidență cele cinci benzodiazepine.

Reprezentarea variației valorilor Rf cu compoziția sistemului de solvenți în cazul celor cinci benzodiazepine luate în studiu în diagrame ca sistem de două coordonate, așa cum indică Wakmundski și Rozylo, este sugestivă și utilă în alegerea celui mai bun sistem de solvenți.

BIBLIOGRAFIE

1. LITEANU C., GOCAN S., HODIȘAN T., NAȘCU H. — Cromatografia de lichide Edit. Științifică, București, 1974, p. 363—456.
2. MACEK K., HAIS M. I. — Cromatografia pe hîrtie, p. 17—224; 735, traducere din limba cehă, Edit. Tehnică, București, 1960.
3. OELSCHLAGE R. M. — Arzneimitt. Forsch., 1966, 16, 82—84.
4. PELLONI-TAMAȘ V., JOHAN FR. — Cromatografia în strat subțire, p. 9—154, Edit. Tehnică, București, 1971.
5. STROESCU V. — Bazele farmacologice ale practicii medicale, vol. 2, p. 209—218, Edit. Medicală, București, 1986.
6. THOMAS J. J., DRYON L. — J. Pharm. Belg., 1964, 481—482.
7. THOMAS J. J., DRYON L. — J. Pharm. Belg., 1967, 163—165.
8. WAKMUNDSKI A., ROZYLO K. J. — J. Chromatogr., 1970, 49, 313—316.

Articol intrat în redacție la 16.X.1987.

Indicele de clasificare: 615.782—099:545 844

Corelaţii între modul de formulare şi toleranţa biologică locală a colirului cu azotat de pilocarpină 2%

Iuliana Popovici, Eliza Gafiţeanu, Ileana Cojocaru, V. Dorneanu, Anisoara Hrişcu, Mariana Vasilescu, Virginia Munteanu

Facultatea de Stomatologie şi Farmacie, I.M.F. Iaşi
şi Farmacia nr. 9, Oficiul Farmaceutic Galaţi

REZUMAT

Introducerea polimerilor în preparatele oftalmice a condus la medicamente cu acţiune prelungită la nivelul zonei oculare.

Ca agenţi vîscozifianţi pentru colire sînt de perspectivă colagenul şi hidrolizatele de colagen, compuşi bioresorbabili şi biodegradabili indigeni, care conferă soluţiilor oftalmice un timp mărit de acţiune şi un efect trofic şi protectiv.

Avînd în vedere aceste proprietăţi ale colagenului şi derivaţilor săi, ne-am propus studierea unor formule de colire cu azotat de pilocarpină 2%, care conţin ca agenţi vîscozifianţi: metilceluloza, alcoolul polivinilic, polividona, dextranul 40 şi 70, comparativ cu hidrolizatele de colagen H_{08} şi H_{02}. Pe lîngă parametrii indicaţi de F.R.I.X: pH, indice de refracţie, densitate şi vîscozitate, s-a cercetat toleranţa locală pe conjunctiva de cobai.

Se constată că hidrolizatele de colagen îndeplinesc condiţiile unui bun agent vîscozifiant pentru colire, mărind totodată toleranţa locală a soluţiei oftalmice cu azotat de pilocarpină cu 2%.

Colire
Pilocarpinum
Toleranţă

Introducerea polimerilor ca agenţi vîscozifianţi în preparatele oftalmice a condus la medicamente cu acţiune prelungită şi o toleranţă mărită la nivelul zonei oculare. Aceasta se explică prin mărirea gradului de resorbţie a substanţei medicamentoase, deci la obţinerea unui efect terapeutic mai puternic, respectiv la scăderea dozei de medicament (4, 16).

În anul 1973, A. Rubin şi colab. (8) au propus colagenul pentru realizarea lamelelor oftalmice cu pilocarpină, care au o biodegradare în 5—6 ore.

Utilizarea colagenului şi derivaţilor săi în oftalmologie se bazează pe unele proprietăţi biologice de mare importanţă (6, 10, 11, 13): lipsa de toxicitate, stabilitatea proprietăţilor în timp, nu interacţionează cu substanţele medicamentoase, nu antrenează reacţiile de degradare ale acestora şi în plus o serie de calităţi, pe care nu le întîlnim

la macromoleculele frecvent utilizate ca agenți vîscozifianți pentru colire : efectul trofic, protectiv, cît și proprietatea de a fi bioresorbabili și biodegradabili (5, 7). Astfel, încît colagenul și hidrolizatele de colagen sînt de mare perspectivă pentru medicația oftalmică.

Interesul tot mai mare acordat în ultimii ani tratamentului cu picături oftalmice vîscoase ne-a determinat să studiem în această lucrare posibilitatea folosirii hidrolizatelor de colagen pentru prepararea colirului cu azotat de pilocarpină 2%, medicament indicat în glaucomul simplu. Această soluție oftalmică a făcut obiectul unor cercetări recente sub aspectul activității, termenului de valabilitate și mai ales al toleranței (2, 3, 9, 14, 15).

În cercetarea întreprinsă am studiat două sorturi de hidrolizat de colagen : produsul H_{08} cu greutatea moleculară 20 000 și produsul H_{02} cu greutatea moleculară 270 000, pulberi de culoare alb-gălbui, foarte fine, ușoare, higroscopice, hidrosolubile (2, 12), obținute din colagen, supus acțiunii enzimelor proteolitice, proces urmat de purificare și liofilizare. Prin această prelucrare, sorturile studiate prezintă în soluție apoasă o vîscozitate mult mai redusă la aceeași concentrație și temperatură decît colagenul nedenaturat.

S-au formulat un număr de soluții oftalmice cu azotat de pilocarpină 2% : formula 1 — colirul oficinalizat de F.R.IX (17), formulele 2, 3, 4, 5 și 6 — colire în care se asociază agenți vîscozifianți ca : metilceluloza, alcoolul polivinilic, polividona, dextranul 40, dextranul 70, pe care le-am studiat comparativ cu formula 7 ce conține hidrolizat de colagen H_{02} și formula 8, cu hidrolizat de colagen H_{08} (tabelul I).

Soluțiile oftalmice au fost caracterizate, atît sub aspectul parametrilor fizico-chimici indicați de F.R.IX : pH, indice de refracție, den-

Tabelul I

Formule de colire cu azotat de pilocarpină 2%

Componentele colirului (g)	*Formula*							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Azotat de pilocarpină	2	2	2	2	2	2	2	2
Azotat de sodiu	0,65	0,65	0,65	0,65			0,65	0,65
Clorură de sodiu					0,9	0,9		
Metilceluloză		1						
Alcool polivinilic			1,4					
Polividonă				3,5				
Soluție dextran 40 10% la					100			
Soluție dextran 70 6% la						100		
Hidrolizat de colagen H_{02}							3	
Hidrolizat de colagen H_{08}								3
Soluție fenosept 2%	1	1	1	1	1	1	1	1
Apă la	100	100	100	100			100	100

sitate, vîscozitate, cît și al toleranței biologice locale, pe conjunctiva de cobai.

Caracteristicile colirelor cu azotat de pilocarpină 2% și agenți vîscozifianți sînt prezentate în tabelul II.

Tabelul II

Caracteristicile colirelor cu azotat de pilocarpină 2%

Formula	*pH*		*Indice de refracție*	*Densitate*	*Viscozitate cP*
	la preparare	*30 zile*			
1	4,50	4,47	1,3360	1,0062	0,5378
2	4,56	4,22	1,3372	1,0092	3,8280
3	4,54	4,43	1,3381	1,0104	1,5999
4	4,38	4,49	1,3390	1,0111	1,1878
5	4,25	4,05	1,3530	1,0501	3,0293
6	4,51	4,31	1,3431	1,0246	1,3554
7	4,64	4,59	1,3411	1,0176	0,7407
8	5,06	5,01	1,3419	1,0169	0,6411

Valorile pH-ului soluțiilor oftalmice cu azotat de pilocarpină 2% se încadrează în limitele pH-ului euhidric 4,5—5, cu excepția formulelor 4 și 5, la care valorile sînt mai mici : 4,38, respectiv 4,25, totuși apropiate. După 30 zile de la preparare, valorile pH-ului scad progresiv, ceea ce denotă mici modificări în stabilitatea substanței (tabelul II).

Indicele de refracție, parametru deosebit de important în cazul colirelor vîscoase, prezintă valori apropiate de valoarea indicelui de refracție a lichidului lacrimal 1,3340—1,3370.

Rolul vîscozifiant al macromoleculelor studiate a fost urmărit prin determinarea vîscozității colirelor. Analizînd valorile vîscozității preparatelor oftalmice, prezentate în tabelul II, se constată că ele sînt inferioare vîscozității obstruante a canalului lacrimal (40—60 cP). De asemenea, în concentrația de 3% la care sînt indicate în colire, hidrolizatele de colagen H_{02} și H_{08} conferă acestora o vîscozitate mică.

Densitatea colirelor studiate este cuprinsă între valorile 1,0062—1,0501.

Din determinările efectuate se constată că hidrolizatele de colagen H_{02} și H_{08} prezintă parametri caracteristici : pH, indice de refracție, densitate și vîscozitate cu valori apropiate comparativ cu macromoleculele frecvent utilizate la prepararea colirelor vîscoase.

În continuarea cercetării, în vederea stabilirii toleranței la nivelul zonei oculare a colirelor vîscoase cu azotat de pilocarpină 2% studiate, am efectuat testul de iritație oculară pe conjunctiva de cobai, test de mare sensibilitate după metoda propusă de Ballantyne B. și Swanston D. W. (1). Pentru testarea fiecărui colir s-au utilizat 10 ochi de cobai, instilîndu-se în sacul conjunctival o cantitate de 0,01 ml preparat. Fiecare cobai a fost urmărit timp de 30 minute de la aplicarea colirului, interval în care a fost evaluat numărul de răspunsuri (clipiri), după scorul stabilit de autorii metodei (tabelul III și fig. 1).

Din rezultatele obținute, prelucrate sub forma graficului din tabelul III se constată că preparatele oftalmice care au conservanți fenoseptul și tiomersalul sînt bine tolerate de mucoasa conjunctivală de

Tabelul III

Testul de toleranță pe conjunctiva de cobai al colirelor cu azotat de pilocarpină 2% și martori

Nr. crt.	*Formula de colir*	*Scor Ballantyne și Swanston*
1	Azotat de pilocarpină 2 g Azotat de sodiu 0,65 g Apă la 100 g	3/10
2	Azotat de pilocarpină 2 g Azotat de sodiu 0,65 g Soluție de fenosept 1 g Colir oficializat de F.R.IX Apă la 100 g	3/10
3	Azotat de pilocarpină 2 g Azotat de sodiu 0,65 g Soluție tiomersal 1‰ 1 g Apă la 100 g	3/10
4	Azotat de pilocarpină 2 g Azotat de sodiu 0,65 g Soluție de clorură de decualiniu 1‰ 1 g Apă la 100 g	6/10
5	Azotat de pilocarpină 2 g Azotat de sodiu 0,65 g Soluție de clorură de benzalconiu 2‰ 1 g Apă la 100 g	5/10
6	Soluția de fenosept 1: 50 000	6/10
7	Soluția izotonică de clorură de sodiu	0/10
8	Solvent pentru colire (F.R.IX)	4/10
9	Colirul oficializat de F.R.IX, cu metilceluloză 1%	0,5/10
10	Colirul oficializat de F.R.IX, cu alcool polivinilic 1,4%	1,5/10
11	Colirul oficializat de F.R.IX, cu polividonă 3,5%	0/10
12	Colirul oficializat de F.R.IX, cu dextran 40 10%	1,5/10
13	Colirul oficializat de F.R.IX, cu dextran 70 6%	1,5/10
14	Colirul oficializat de F.R.IX, cu hidrolizat de colagen H_{02} 3%	1,5/10
15	Colirul oficializat de F.R.IX, cu hidrolizat de colagen H_{08} 3%	0,5/10

cobai, numărul de răspunsuri iritante fiind 3 din 10 răspunsuri posibile, valorile fiind mai mari ca la martorii utilizați : soluția izotonică de clorură de sodiu cu scorul de 0/10, dar mai mici ca la soluția de fenosept 1:50 000 cu 6/10 sau solventul pentru colire din F.R.IX cu 4/10. Clorura de benzalconiu și clorura de decualiniu nu sînt indicate, colirele cu acest conservant evidențiind un grad de iritație intens de 6/10 și respectiv 5/10. Prin adăugarea macromoleculelor, sub formă de soluții coloidale în colirul cu pilocarpină 2% se constată o scădere a iri-

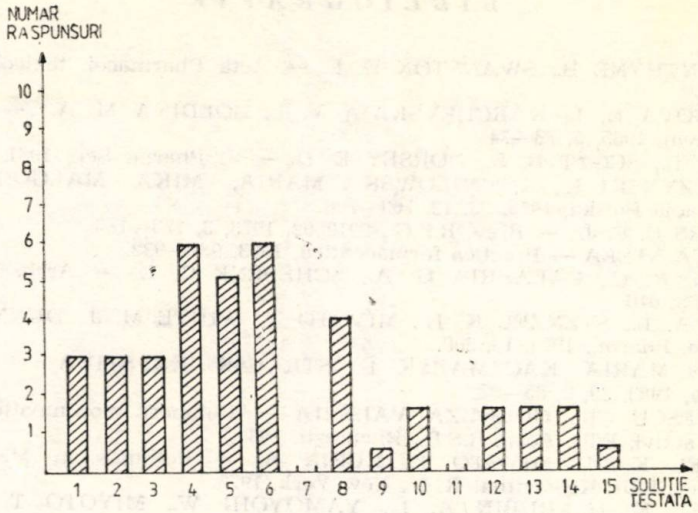


Fig. 1 — Scorul Ballantyne B. și Swanston D. W. al colirelor cu azotat de pilocarpină 2%.

tabilității preparatelor, valorile scorului fiind cuprinse între 0/10 și 1,5/10, ceea ce dovedește că agenții de vîscozitate studiați îmbunătățesc considerabil toleranța locală a colirului. Hidrolizatele de colagen H_{02} și H_{08} conferă o bună toleranță colirului cu azotat de pilocarpină 2%, valorile scorului fiind de 1,5/10 pentru hidrolizatul de colagen H_{02}, la fel cu cele ale alcoolului polivinilic, dextranului 40 și 70 ; o toleranță foarte bună prezentînd-o hidrolizatul de colagen H_{08}, la care scorul este de 0,5/10, valoare asemănătoare cu cea conferită de metilceluloză, dar puțin mai mare ca a polividonei care are scorul de 0/10.

CONCLUZII

În cercetarea întreprinsă s-a urmărit toleranța biologică locală a unor colire cu azotat de pilocarpină 2%, pentru aprecierea biodisponibilității acestora, prin utilizarea agenților de vîscozitate macromoleculari ca : metilceluloza, alcool polivinilic, polividona, dextran 40 și 70, comparativ cu hidrolizatele de colagen H_{02} și H_{08}. Utilizarea hidrolizatelor de colagen H_{02} și H_{08} ca agenți vîscozifianți pentru colire, polimeri naturali cu efect trofic, protectiv, bioresorbabili și biodegradabili indigeni, conferă soluțiilor oftalmice parametri caracteristici (pH, indice de refracție, vîscozitate și densitate) asemănători cu celelalte macromolecule indicate în literatură.

Analizînd în ansamblu toleranța biologică locală a colirelor cu azotat de pilocarpină 2% formulate în studiul prezentat, s-a constatat că natura substanței medicamentoase și a agentului conservant primează în manifestarea iritabilității. În toate cazurile adaosul de macromolecule influențează toleranța preparatelor prin scăderea iritabilității, ceea ce duce la îmbunătățirea biodisponibilității.

Hidrolizatele de colagen H_{02} și H_{08} pot fi indicate la prepararea colirului cu azotat de pilocarpină 2%, îndeplinind condițiile unui bun agent vîscozifiant pentru colire, mărind totodată toleranța locală, conferind în plus un efect trofic și protectiv.

BIBLIOGRAFIE

1. BALLANTHYNE B., SWANSTON D. E. — Acta Pharmacol. toxicol., 1973, 32, 266.
2. BESSONOVA N. I., KARCHEVSKAIA V. I., BOLDINA M. A. — Farmaţia (Moskva), 1985, 2, 73—74.
3. DANNY L., SCOTT B. S., DORSEY E. D. — J. Pharm. Sci., 1981, 70, 4, 446.
4. KROWCZYNSKI L., KOSTOLOWSKA MARIA, MIKA MALGORZATA — Farmacja Polska, 1979, 35, 12, 703—706.
5. LEADERS D. E. Jr. — Brev. R.F.G., 2212392, 1973, 3, 173—183.
6. NEGOIŢĂ STELA — Practica farmaceutică, 1983, 931—932.
7. PRUETT R. C., CALABRIA G. A., SCHEPENE C. L. — Arch. Ophtalmol., 1972, 88, 810.
8. RUBIN A. L., STENZEL K. H., MIYOTO T., WHITE M. J., DUNN M. V. — J. Clin. Pharm., 1973, 13, 309.
9. SANTUS MARIA, KACZMAREK F., STRAUSS KRYSTINA — Farmacja Polska, 1983, 39, 2, 85—87.
10. SIMIONESCU CR., GORDUZA VALERIA — Polimeri biocompatibili şi biologic activi, Edit. Acad. R.S.R., Bucureşti, 1980.
11. STENZEL K. H., MIYOTO T., RUBIN A. — Polimers in Medicine and Surgery, Edit. Kronenthal R. L., New York, 1975.
12. STENZEL K. H., RUBIN A. L., YAMOYOHI W., MIYOTO T. — Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs, 1971, 17, 293.
13. TRANDAFIR VIORICA, BALICA STELUŢA, CONSTANTINESCU MARIA — Industria uşoară, 1980, 27, 9, 386—387.
14. VINZ W., JAHN V. — Pharmazeutische Praxis, 1984, 39, 3, 111—114.
15. WITTIG V., VATER U. — Pharmazeutische Praxis, 1984, 39, 5, 216—218.
16. ZAKRZEWSKI Z., STAWOWIAK HALINA, GWIADZINSKAIA STEFANIA — Farmacja Polska, 1979, 35, 3, 139—142.
17. * * * — Farmacopeea Română, ed. a IX-a, Edit. Medicală, Bucureşti, 1976.

Articol intrat în redacţie la 23.VI.1987.

Indicele de clasificare : 615.743.1—014.172:617.7

SUMMARY

Iuliana Popovici, Eliza Gafiţeanu, Ileana Cojocaru, V. Dorneanu, Anişoara Hrişcu, Mariana Vasilescu, Virginia Munteanu — CORRELATIONS BETWEEN FORMULATION AND LOCAL BIOLOGICAL TOLERANCE OF EYE DROPS CONTAINING 2% PYLOCARPIN NITRATE

The introduction of polymers in ophtalmic preparations has resulted in drugs with prolonged effects at the level of the eyes. Collagen and collaged hydrolysates are considered for making the eye drops more viscous, as well as other indigenous biodegradable and bioresorbable compounds which impart increased efficiency, prolonged effect, as well as trophic and protective actions to ophtalmic solutions. Considering these properties of collagen and its derivatives the authors have studied eye drops formulae for solutions containing 2% pylocarpin nitrate. These have been associated with methylcellulose, polyvinyl alcohol, polyvidone, dextrane (40 and 70) for increased viscosity. These were compared to H_{08}, and H_{02} collagen hydrolysates. Besides the parameters indicated by the IX Edition of the Romanian Pharmacopoea (which include : pH, refraction index, density, and viscosity) local tolerance was evaluated, when the solution was applied to the guinea pig conjonctive membrane. It was found that collagen hydrolysates are a good agent for increasing the viscosity of eye drops, and also increase the local tolerance of the ophtalmic solution of 2% pylocarpin nitrate.

Cercetări privind acțiunea unor noi tioureide asupra unor constante biochimice
NOTA III

Elena Cristea, Denisa Mihele, Șt. Tămășdan Jana Soare, Al. Missir, Ileana Chiriță

Facultatea de Stomatologie și Farmacie, București

REZUMAT *S-au cercetat opt noi tioureide ale acidului 2,6-dimetoxibenzoic, pentru stabilirea activității asupra funcției secretorii gastrice și a efectelor asupra glicemiei și colesterolemiei.*

Substanța : N-para-tolil-2,6-dimetoxi-benzoiltiouree (DSM_{18}) a produs efectul hiposecretor cel mai pronunțat, fiind în același timp activă și asupra celor două constante biochimice urmărite.

Tiouree
Secreție gastrică
Glicemie
Colesterolemie

Cercetările efectuate asupra a opt noi derivați din seria tioureidelor acidului 2,6-dimetoxibenzoic, sintetizate de către unii dintre autori (8, 9) au urmărit stabilirea efectului lor asupra funcției secretorii gastrice și a influenței asupra unor constante biochimice (glicemie, colesterolemie).

Substanțele se prezintă sub formă de cristale sau pulberi cristaline albe sau slab gălbui, fără gust și miros, insolubile în apă și solubile în solvenți organici. Ele aparțin compușilor monosubstituiți cu un inel aromatic pe care sînt grefați radicalii : metil, metoxi, etoxi (tabelul I).

MATERIAL ȘI METODE

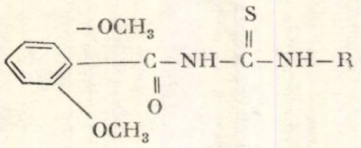
S-au utilizat suspensii apoase 1% ale tioureidelor în studiu, ale acetazolamidei și clofibratului. S-au luat în lucru 19 loturi a câte 5—10 șobolani albi, masculi în greutate de 125—165 g și 11 loturi de animale cu greutatea peste 200 g.

Pentru determinarea efectului asupra funcției secretorii a stomacului la 10 loturi de câte 10—12 șobolani s-a aplicat o ligatură la nivelul pilorului sub narcoză cu eter etilic (metoda Shay) li s-au administrat tioureidele în studiu și acetazolamida în doză de 100 mg/kilocorp *i.m.* imediat după revenirea din narcoză. Un lot a fost injectat cu un volum egal de soluție fiziologică (martor). După 4 și 7 ore din fiecare lot, s-au

Tabelul 1

Structura chimică a tioureidelor studiate

Formula generală:



Denumirea convenţională	R
DMS_{16}	– $C_6H_4CH_3$ (o)
DMS_{17}	– $C_6H_4CH_3$ (m)
DMS_{18}	– $C_6H_4CH_3$ (p)
DMS_{19}	– $C_6H_4(CH_3)_2$ (2,4)
DMS_{22}	– $C_6H_4(-OCH_3)$ (m)
DMS_{23}	– $C_6H_4(-OCH_3)$ (p)
DMS_{25}	– $C_6H_4(-OC_2H_5)$ (m)
DMS_{26}	– $C_6H_4(-OC_2H_5)$ (p)

sacrificat cîte 5—6 animale, li s-a excizat stomacul şi s-a folosit conţinutul gastric pentru determinarea acidităţii libere, combinate şi totale (10, 12).

Alte 9 loturi de cîte 5 animale s-au tratat zilnic cu tioureide şi clofibrat în doză de 100 mg/kilocorp oral, iar lotul martor cu soluţie fiziologică, după trei zile, la două ore de la tratament s-au sacrificat şi din sîngele colectat s-a separat serul prin centrifugare, folosindu-se pentru determinarea colorimetrică a glicemiei şi colesterolului (6, 7, 10).

Toate substanţele producînd scăderi variabile ale nivelului colesterolului seric s-au administrat în aceeaşi doză şi la şobolani cu hipercolesterolemie acută, obţinută prin injectarea cu 18 ore înainte de soluţie 10% de triton W.R. 1339, agentul tensioactiv fiind în doză de 500 mg/kilocorp (i.p.). La două ore după tratament sînt sacrificaţi atît şobolani trataţi, cît şi martori ce au primit numai triton şi animale normale, netratate, din aceeaşi serie, caracterizată printr-o vîrstă avansată şi o greutate corporală de peste 200 g.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Activitatea secretorie gastrică a fost scăzută la 4 ore, după tratamentul cu toate tioureidele în studiu. Au avut efect apropiat de acetazolamidă — luată ca etalon — substanţele : DMS_{16} şi DMS_{22}, urmate de DMS_{18} şi DMS_{23} (tabelul II).

Un alt compus destul de activ a fost şi DMS_{25} (reducere cu 50,01%). Mai slab active au fost DMS_{26} şi DMS_{17}.

După 7 ore de la ligaturarea pilorului şi administrarea substanţelor, efectul de scădere al acidităţii conţinutului gastric se menţine cu excepţia compuşilor DMS_{16} şi DMS_{19}. Numai DMS_{26} a produs diminuarea conţinutului în acid clorhidric din sucul gastric cu 51,95%, valoare superioară acţiunii acetazolamidei. Similar au acţionat ca hiposecretoare şi DMS_{17} şi DMS_{18} (tabelul III). O acţiune slabă au avut DMS_{22}, DMS_{23} şi DMS_{25}.

Glicemia a fost influenţată variabil de tratamentul cu tioureidele în studiu. Astfel, compuşii : DMS_{16}, DMS_{19} şi DMS_{18} au redus nivelul

Tabelul II

Acțiunea tioureidelor studiate și a acetazolamidei asupra activității secretorii gastrice la șobolan cu pilorul legat la 4 ore

Substanța	*Doza (mg/kg)*	*Volum conținut gastric (ml/100g)*	*Aciditate (mEq/l)*			
			Liberă	*E %*	*Totală*	*E %*
—	—	5,30±0,3	15,35±1,28	—	45,95±8,1	—
DMS_{16}	100	4,20±0,5	0	−100	16,66±1,3	−63,78
DMS_{17}	100	7 ±0,3	0	−100	37,15±2,8	−19,24
DMS_{18}	„	3,20±0,11	0	−100	19,60±1,5	−57,40
DMS_{19}	„	4,65±0,7	1,80±0,6	− 88	28,00±1,4	−39,13
DMS_{22}	„	2,60±0,4	4,40±0,3	− 71,3	17,34±1,5	−63,30
DMS_{23}	„	2,80±0,9	3,60±0,2	− 76,60	20,66±0,9	−55,09
DMS_{25}	„	3,60±0,8	0	−100	23,00±1,5	−50,01
DMS_{26}	„	6,40±0,7	11,68±0,9	−23,9	35,85±2,5	−22,00
Acetazol-amida	„	3,30±0,5	0	−100	18,43±1,4	−60,02

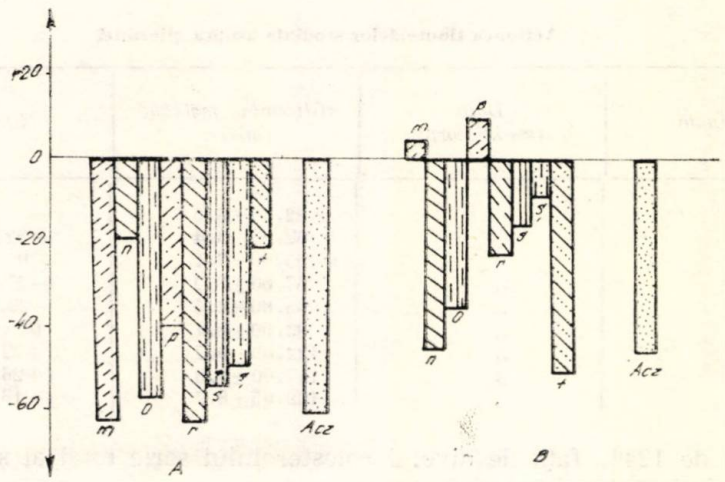


Fig. 1 — Acțiunea tioureidelor studiate și a acetazolamidei asupra activității secretorii gastrice la 4 ore (A) și la 7 ore (B): m = DMS_{16}; n = DMS_{17}; o = DMS_{18}; p = DMS_{19}; r = DMS_{22}; s = DMS_{23}; ș = DMS_{25}; t = DMS_{26}; Acz = Acetazolamida.

seric al glucozei cu valori cuprinse între 27,40% și 32,20%, iar tioureidele DMS_{23}, DMS_{25} și DMS_{26} au crescut glicemia cu valori cuprinse între 18,09% și 32,18% (tabelul IV). Fără efect au fost DMS_{17} și DMS_{22}.

Colesterolemia a fost diminuată la toate animalele tratate cu substanțele în studiu și clofibrat. Efect superior substanței de referință a produs DMS_{18} care a scăzut cu 22,37% nivelul colesterolului seric, față de 20,66% cît a determinat tratamentul cu clofibrat (tabelul V).

Hipercolesterolemia tritonică a avut o valoare medie egală cu 283 ± 11,4 mg/100 ml ser la animalele netratate, ceea ce reprezintă o

Tabelul III

Acțiunea tioureidelor studiate și a acetazolamidei asupra activității secretorii gastrice la șobolan cu pilorul legat la 7 ore

Subst.	*Doza (mg/kg) i.m.*	*Volum conținut gastric (ml/100 g)*	*Aciditate (mEq/l)*			
			Liberă	*E%*	*Totală*	*E%*
—	—	7,36±0,58	15,52±1,1	—	74,16±5,8	—
DMS_{16}	100	6,19±0,7	7,50±0,8	−51,68	77,28±6,8	(+4,18)
DMS_{17}	,,	5,00±0,3	8,78±0,6	−43,40	42,20±3,9	−34,82
DMS_{18}	,,	8,60±0,9	18,25±1,3	(+17,6)	47,20±2,8	−36,40
DMS_{19}	,,	6,60±0,5	13,00±0,9	−17,1	78,00±5,4	(+9,02)
DMS_{22}	,,	7,10±0,8	19,21+1,3	(+23,7)	55,80±4,3	−24,80
DMS_{23}	,,	7,00±0,9	17,22±1,5	(+14,0)	61,50±5,6	−17,12
DMS_{25}	,,	7,89±1,1	18,53±1,3	(+18)	67,33±7,1	−2,6
DMS_{26}	,,	7,10±1,2	12,73±1,2	−18,00	35,65±2,7	−51,95
Acetazol-amida	,,	6,20±0,4	8,14±0,67	−47,55	38,84±2,8	−47,65

Tabelul IV

Acțiunea tioureidelor studiate asupra glicemiei

Substanța	*Doza (mg/kilocorp)*	*Glicemia mg/100 ml ser*	*Efect %*
—	—	92,30±6,5	—
DMS_{16}	100	62,50±3,4	−32,20
DMS_{17}	,,	95,00±7,1	0
DMS_{18}	,,	67,00±3,2	−27,40
DMS_{19}	,,	65,00±4,5	−29,58
DMS_{22}	,,	95,00±8,1	0
DMS_{23}	,,	122,00±9,7	(+32,18)
DMS_{25}	,,	117,00±9,3	(+26,76)
DMS_{26}	,,	109,05±8,7	(+18,09)

creștere de 124% față de nivelul colesterolului seric total al șobolanilor utilizați în testarea respectivă.

Nici una din tioureidele studiate n-a diminuat semnificativ valoarea ridicată a colesterolemiei pe care numai clofibratul a redus-o cu 20,85% (tabelul V).

Substanțele cercetate se caracterizează prin prezența în moleculă a diferiților izomeri de poziție ai metil-metoxi- sau etoxi-benzenului. În privința tioureidelor cu orto-, meta- sau paratolil fixat la N_2 al tioureei (DMS_{16}, DMS_{17} și DMS_{18}) efect de scădere a activității gastrice, după 4 sau 7 ore de la administrare a avut numai DMS_{18}, mai slab activ a fost DMS_{17}, iar compusul cu ortotolil a avut efect numai după 4 ore. Tioureida cu doi radicali metil pe inelul benzenic nu produce o acțiune prea intensă, se pare că sporirea radicalilor alifatici nu conduce la o creștere a efectului hiposecretor gastric. Dacă s-a înlocuit metilul cu radicalul metoxi, se menține acțiunea de diminuare a secreției gastrice, dar aceasta este mai redusă (DMS_{22} și DMS_{23}). Pentru tioureidele cu meta- sau para-etoxibenzen în structura lor efectul cel mai intens îl are tot compusul cu substituția în poziția para față de

Tabelul V

Acțiunea tioureidelor studiate și a clofibratului asupra colesterolemiei și hipercolesterolemiei experimentale

Subst.	*Doza (mg/kilocorp)*	*Colesterolemia mg/100 ml ser*	*E%*	*Hipercolesterolemia acută mg/100 ml ser*	*E%*
—	—	88,15±7,4	—	—	—
—	—	126,00±8,4		283,00±11,4	(+124,6)
DMS_{16}	100	81,50±5,5	— 6,96	266,00±18,1	— 6,00
DMS_{17}	,,	75,00±6,4	—14,38	257,07±14	— 9,19
DMS_{18}	,,	68,09±5,8	—22,37	268,00±11,8	— 8,83
DMS_{19}	,,	82,75±5,4	— 5,54	255,11±17	— 9,90
DMS_{22}	,,	73,00±4,8	—16,67	251,50±12,1	—11,20
DMS_{23}	,,	74,20±6,1	—15,53	260,00±19	— 8,10
DMS_{25}	,,	75,00+3,9	—14,38	244,30±16,9	—11,03
DMS_{26}	,,	76,21±4,8	—13,24	286,00±18,8	0
Clofibrat	,,	69,50±4,2	—20,66	224,00±15	—20,85

azotul tioureei, ca de altfel și în cazul DMS_{23} și respectiv DMS_{13}, ceea ce ar putea fi apreciată ca cea mai favorabilă acțiunii de scădere a aciditătii agstrice.

Glicemia normală a șobolanilor a fost scăzută de tioureidele cu ortotolil și respectiv paratolil (DMS_{16} și DMS_{18}) ca și de DMS_{19} — cu 2,4 dimetil-benzen în moleculă. Acest efect hipoglicemiat poate fi imprimat de radicalii menționați, cunoscute fiind unele medicamente de sinteză, antidiabetice orale, cu o astfel de componentă în moleculă (4, 5, 11). Restul substanțelor au produs fie un efect opus de creștere a glicemiei, fie n-au influențat această constantă biochimică.

Tioureidele studiate au avut și acțiune de diminuare a colesterolemiei, de intensități diferite, de aceea s-au cercetat și pentru un eventual efect asupra hipercolesterolemiei experimentale, acute (6) la șobolanii bătrîni. Dar, comparativ cu substanța de referință — clofibrat — nici un compus n-a produs o acțiune evidentă. Este interesant de subliniat că alți compuși înrudiți, derivați ai acidului 3,4,5-trimetoxi-benzoic, cu radicali tolil sau dimetil-benzen au scăzut glicemia și colesterolemia (1, 2, 3).

În concluzie : din cele opt noi tioureide studiate, compusul N-paratolil-2,6-dimetoxi-benzoil-tiouree (DMS_{18}) este interesant prin acțiune hiposecretoare gastrică și efect de scădere a glicemiei.

BIBLIOGRAFIE

1. CRISTEA E., MISSIR A., RIZEA V., DORRIN R., GEORGESCU C. — Farmacia (Buc.), 1980, 28, 1, 7.
2. CRISTEA E., MISSIR A., RIZEA V., NICHIFOR M. — Farmacia (Buc.), 1979, 27, 2, 91.
3. CRISTEA E., DINULESCU M., ANDREESCU I., CHIRIȚĂ I., MISSIR A., CHIRIȚĂ AL. — Farmacia (Buc.), 1983, 31, 3, 171.
4. CUPARENCU B. — Farmacologie pentru medici, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1978, p. 44.
5. DOBRESCU D., CRISTEA E., MURGU L., CRISTEA A. — Farmacodinamie, lucrări practice, București, Litog., I.M.F., 1978.
6. DOBRESCU D. — Farmacoterapie, Edit. Medicală, București, 1981.

7. MENȚA I., CUCUIANU M., BENGA GH., HODÎRNĂU I. — Metode biochimice în laboratorul clinic, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1976.
8. MISSIR AL., ZOTTA V., SOARE J., CHIRIȚĂ I. — Farmacia (Buc.), 1984, 32, 1, 53.
9. MISSIR AL., SOARE J., CHIRIȚĂ I., CASIMATO E. — Farmacia (Buc.), 1985, 33, 3, 171.
10. NUȚĂ GH., BUȘNEAG C. — Investigații biochimice, Edit. Didactică și Pedagogică.
11. STROESCU V. — Bazele farmacologice ale practicii medicale, p. 92, Edit. Medicală, București, 1986.
12. TĂMĂȘDAN ST., MIHELE D., ȘEICARU M., BIVOL E. — Îndreptar de lucrări practice de chimie sanitară, Litog. I.M.F., București, 1977.

Articol intrat în redacție la 10.VII.1987.

Indicele de clasificare: 615.778.296:616—074/—078

SUMMARY

Elena Cristea, Denisa Mihele, Șt. Tămășdan, Jana Soare, Al. Missir, Ileana Chiriță — STUDIES ON THE EFFECTS OF SOME NEW THIOUREIDS ON CERTAIN BIOCHEMICAL CONSTANTS OF THE RAT. NOTE III

Eight new thioureids have been investigated, of the 2,6-dimethoxybenzoic acid, with a view to establish the effects on the gastric secretory function, and on the blood glucose and serum cholesterol. N-paratolyl-2,6-dimethoxy-benzoil-thiourea (DMS_{18}) had the most marked hyposecretory effects, and at the same time was effective on the two biochemical constants investigated.

РЕЗЮМЕ

Елена Кристя, Дениза Мигеле, Шт. Тэмэшдан, Жанна Соаре, Ал. Миссир, Иляна Кириця — ИССЛЕДОВАНИЯ В СВЯЗИ С ДЕЙСТВИЕМ НОВЫХ ТИОУРЕИДОВ НА БИОХИМИЧЕСКИЕ КОНСТАНТЫ У БЕЛЫХ КРЫС. ЗАМЕТКА III

Авторы исследовали восемь новых тиоуреидов 2,6-диметоксибензойной кислоты, с целью установления их активности на секреторную функцию желудка и их действия на гликемию и на холестеролемию.

Вещество: N-пара-толил-2,6 диметокси-бензоил-тиомочевина (DMS_{18}) вызвало наиболее выраженное гипосекреторное действие, оставаясь, одновременно, активным и в отношении исследуемых авторами двух биохимических констант.

La bicentenarul morții farmacistului Carl Wilhelm Scheele

Conf. dr. doc. **M. Cotrău**

Disciplina de toxicologie I.M.F. Iași

Printre marii descoperitori din domeniul chimiei, căruia i-au deschis o cale largă spre epoca modernă, se înscrie și farmacistul suedez, de origine germană, Carl Wilhelm Scheele.

În orașul Stralsund se naște, la 9 decembrie 1742, Carl Wilhelm Scheele, al șaptelea din cei 11 copii ai lui Joachim Christian Scheele, un modest și nenorocos negustor și ai Margarethei Eleonore, născută Warnekross. Condiția materială precară a familiei obligă pe copii, inclusiv pe Carl Wilhelm, să înceapă să lucreze de la o vîrstă fragedă. Astfel, Carl Wilhelm, după termniarea școlii primare și a gimnaziului din orașul natal, se îndreaptă, la vîrsta de 14 ani, spre ocupația de ucenic-farmacist — așa cum vor fi mai tîrziu Claude Bernard, Carol Davila și mulți alții. Dar, spre deosebire de acești colegi ucenici-farmaciști, Scheele a rămas fidel, toată viața, profesiei de farmacist.

Ucenicia o începe la farmacistul Bauch din Göteborg, în 1757, unde anterior fusese ucenic un frate al său, mort de timpuriu. Aici este inițiat în cunoștințele de farmacie și chimie, căci Bauch producea și diverse droguri, medicamente și chimicale. După modelul medicilor peripateticieni ai antichității și Renașterii, Carl Wilhelm cutreieră mai multe orașe, lucrînd succesiv în farmacii din Malmö, Stockholm, Upsala și, în fine, stabilindu-se la Köping.

În perioada cît lucrează la Malmö (1765—1768) farmacistul Kjelström îi sugerează să aprofundeze lecturile științifice, punîndu-și întrebări de genul : „este posibil", „nu este just", „aceasta o voi cerceta", dezvoltîndu-i spiritul critic. Din această epocă datează caracterizarea lui Scheele făcută de către prietenul și colegul său Retzius : „(avea) aptitudini deosebite pentru chimie și o totală nepăsare pentru tot restul. Totodată, poseda o memorie fenomenală, întrucît ceea ce citea o dată sau de două ori din cărțile de chimie nu mai uita niciodată".

În 1768 se găsește la Stockholm la farmacia „La corb" a lui Schorenberg. Aici nu mai are condițiile de lucru anterioare ; neavînd laborator, lucrează într-o nișă de fereastră, reușind totuși să realizeze cîteva lucrări.

Atras de viața științifică de la Upsala, intră, în 1770, ca laborant la farmacistul Lokk. Condițiile de aici îi permit să cunoască pe vestitul botanist Carl Linné și să colaboreze cu mineralogul-chimist Gahn și cu

marele chimist Bergman. Despre colaborarea fructuoasă cu Bergman, Retzius scria : „Este greu de spus dacă Scheele sau Bergman a fost docens (învățător) sau discens (învățăcel), dar este indiscutabil că Bergman datorează lui Scheele cea mai mare parte din cunoștințele sale practice, iar Scheele poate fi recunoscător lui Bergman, deoarece cunoștințele sale au devenit mai clare decît înainte". Grație lui Bergman, iscusitul dar atît de modestul laborant Scheele se face cunoscut în lumea științifică a țării. Ca urmare, în octombrie 1774, profesorul Bergius îl propune ca membru al Societății de Științe din Stockholm, iar în februarie 1775, în prezența regelui Gustav al III-lea, este confirmată alegerea lui Scheele, *studiosus pharmaciae,* la vîrsta de numai 32 ani.

De-abia în 1777 — cînd la Iași trimisul sultanului tăia capul lui Grigore Ghica Vodă pentru că se opusese răpirii Bucovinei — Scheele se stabilește ca farmacist provizor la Köping, prin cumpărarea farmaciei lui Pohl, decedat în 1775. Devenind proprietar de farmacie, situația sa materială se îmbunătățește, ceea ce îi va permite să-și amenajeze în 1782 un laborator bine înzestrat, într-o nouă clădire. Majoritatea descoperirilor sale le realizase însă ca ucenic de farmacie și laborant, în condiții cu totul neprielnice cercetării ; chiar după ce devenise farmacist provizor la Köping a lucrat inițial cîțiva ani într-un șopron, improvizat ca laborator. Se adevărește deci, odată mai mult, că realizările unui geniu nu sînt totdeauna direct proporționale cu calitatea condițiilor de lucru.

Munca neîntreruptă în condiții precare de igienă a muncii, ca și obiceiul — comun farmaciștilor vremii — de a mirosi și gusta orice substanță, au contribuit la subminarea sănătății sale. Este chiar surprinzător faptul că lucrînd cu atîtea substanțe toxice, acest obicei nu i-a fost fatal, ca în cazul lui Gehlen, care în 1815 a căzut victimă hidrogenului arseniat, degajat în cursul unei experiențe. Boala de care a suferit Scheele a fost însă de natură metabolică. El însuși scria cu un an înaintea morții : „Piciorul, genunchiul, brațele și mîinile mă dor și nu constat nici o ameliorare, deși mă tratez. Cel mai rău este că adesea cad în ipocondrie, ceea ce este foarte greu de suportat. Probabil însă că nici un farmacist nu este scutit de gută"...

Cu două zile înainte de a muri, se căsătorește cu văduva Pohl — care îi îngrijise casa de la instalarea la Köping, — lăsînd-o moștenitoare universală. În ziua de 21 mai 1786 Scheele, marele experimentator, moare, în al 44-lea an al vieții sale (2).

Lucrările științifice ale lui Scheele au cuprins toate domeniile chimiei : anorganică, organică, fizică.

În 1771, Scheele, reluînd studiul spatfluorului — a cărei compoziție încercase Marggraf s-o determine — obține acid fluorhidric ; îi dă numele de acid fluoric și face observația că atacă sticla. Ulterior, Priestley prepară acidul fluorhidric în stare gazoasă și scrie : „Un suedez numit domnul Scheele pretinde că a descoperit un nou acid mineral, care conține o substanță numită fluor și are curioasa proprietate de a ataca sticla... Acest acid este diferit de alți acizi și se numește acid suedez" (1, 3).

Aproape concomitent cu Rutherford, Scheele obține, în 1773, azot, trecînd un curent de aer peste „hepar sulfuris" (o polisulfură) sau peste un amestec de pilitură de fier și sulf. Cu puțin înainte ca Rutherford să fi publicat, în 1772 *„Disertatio inauguralis de aere fixo dicto aut mephitico"* (Dizertația inaugurală asupra aerului fix, numit încă și

aer mefitic), în care anunța descoperirea azotului, Cavendish informa în scris pe Priestley că a obținut, prin trecerea unui curent de aer peste cărbuni aprinși, un „aer flogisticat" (aer mefitic). Însă, nepublicînd experimentul, meritul descoperirii azotului revine lui Rutherford.

În 1774, Bergman îndeamnă pe Scheele să întreprindă cercetări asupra „magneziei brune" — piroluzita, care de fapt nu era diferențiată de magnetită. Tratînd piroluzita cu acid muriatic (acid clorhidric) el observă „o puternică efervescență și formarea unui gaz verzui" căruia îi dă numele de „acid murlatic deflogistic". De abia în 1810 Davy ajunge la concluzia că acesta era un element chimic nou și-l numește „cloric-gaz" ; Gay-Lussac este primul care folosește numele de „clor". În dizertația sa asupra manganului, Scheele demonstrează, între altele, diferența dintre acidul azotos și acidul azotic, pe bază experimentală. Chimistul suedez Gahn, prieten cu Scheele, continuînd lucrările asupra manganului, izolează în 1780 manganul metalic, prin încălzirea pirolizitei cu pulbere de cărbune umezită, într-un creuzet. Metalul obținut era însă impur și impropriu pentru întrebuințare în metalurgie.

Tot în tratatul asupra manganului, Scheele făcea observația că în pămîntul din care se extrăgea piroluzita se găsea și „un pămînt necunoscut" care are proprietatea de a neutraliza acizii și de a se combina cu acidul vitriolic, formînd o sare neutră, insolubilă în apă. Acest „pămînt" este baritina (sulfatul de bariu). În 1775, chimiștii Gahn și Bergman confirmă observațiile lui Scheele, care în 1779 publică rezultatul cercetărilor sale în dizertația asupra *terra ponderosa* (pămînt greu). Pentru extragerea acestui pămînt din „psatul greu" (minereul) se calcinează într-un creuzet un amestec de spat cu pulbere de cărbune și miere, apoi se tratează sulfura de bariu cu acid clorhidric și astfel : „am obținut o soluție de clorură de bariu, pe care am precipitat-o cu o soluție de carbonat de potasiu și astfel noul pămînt a fost precipitat sub formă de carbonat" (3).

Între 1771 și 1777 Scheele se ocupă de prepararea oxigenului prin mai multe metode, majoritatea bazate pe încălzirea oxizilor metalelor grele — mercur, aur, argint — ca și prin încălzirea salpetrului, metodă considerată de el „cea mai bună și mai rapidă". Noului gaz îi dă numele de „aer de foc" (feuerluft), căci fiind adept al teoriei flogisticului, credea că „aerul de foc" combinat cu „flogisticul" dă naștere „caloricului". Rezultatul celor opt experiențe ale sale sînt publicate în principala sa operă : *„Chemische Abhandlung von der Luft und dem Feuer"* (Tratat chimic despre aer și foc) (2). Descoperitorul oxigenului este însă considerat chimistul-pastor englez Priestley, care, independent de Scheele, obținuse în 1774 un gaz din încălzirea oxidului roșu de mercur, numindu-l „gaz deflogisticat". Numele de oxigen este dat de Lavoisier, care, dezvoltînd teoria oxidării, a finalizat descoperirea oxigenului.

Este probabil că Scheele este primul, în 1777, care a cercetat rezultatul arderii hidrogenului, preparat din pilitură de fier și acid sulfuric. Să recitim experiența descrisă de el în *„Chemische Abhandlung von der Luft und dem Feuer"*, publicat în același an : „Am pus trei linguriță de ceai de pilitură de fier într-un flacon care putea să conțină trei uncii de apă ; am adăugat o uncie de apă, apoi, puțin cîte puțin, o uncie de ulei ; amestecul a spumat și s-a încălzit puternic. După ce s-a potolit puțin spuma, am închis flaconul cu un dop prin care trecea un tub de sticlă ; am pus flaconul într-un vas conținînd apă caldă (apa rece ar fi îngreuiat dizolvarea). Am apropiat o lumînare aprinsă de gura

tubului. Aerul inflamabil a luat foc și a ars cu o flacără mică, verde-albăstruie. Am luat imediat un balon cu gît lung care putea conține cam 20 uncii de apă și am introdus gîtul balonului în apa din vas, în așa fel încît flacăra aerului inflamabil să ajungă pînă la mijlocul balonului cu gît lung. Apa din vas a început să urce de îndată în balonul cu gît lung, iar cînd a atins un anumit nivel, flacăra s-a stins. Atunci apa din balonul cu gît lung a început să scadă din cauza degajării aerului inflamabil, care continua mereu — și a fost în curînd complet expulzată. Capacitatea balonului cu gît lung, pînă la limita atinsă de apă, era de 4 uncii : deci s-a pierdut a 5-a parte din aer. Am introdus în balonul cu gît lung cîteva uncii de apă de var, pentru a vedea dacă în timpul arderii s-a produs acid aerian (acid carbonic), dar n-am observat nimic asemănător... Aerul inflamabil (hidrogenul) fiind compus din „caloric" și „flogistic", nu este surprinzător faptul că acest aer pare să dispară complet cu aerul de foc (oxigenul) și că el nu lasă nici o urmă de acid aerian sau de alte substanțe de această natură, ca reziduu" (1).

Ocupîndu-se de acidul sulfuros, Scheele indică un nou procedeu de preparare. Inițial prepară sulfit de potasiu prin suspendarea de bucăți de cîrpă impregnate în prealabil într-o soluție de hidroxid de potasiu, deasupra sulfului aprins, apoi introduce bucățile de cîrpă într-o retortă cu acid tartric.

În 1777, Scheele examinează proprietățile acidului sulfhidric constatînd că nu precipită apa de var ; este absorbit intens de apă, conferindu-i „miros hepatic" (de hidrogen sulfurat) și gust dulceag ; în fine, stinge imediat o lumînare, însă la aprinderea unui amestec de o parte din acest gaz și două părți de aer obișnuit flaconul în care s-a făcut aprinderea se umple de un nor alb, dens, cu miros de „spirit de sulf volatil" (acid sulfuros) și se depune o pulbere albă, care era sulf (1).

În perioada 1778—1779 Scheele determină natura reală a grafitului, stabilind diferența netă între grafit și molibdenul nativ, care, de fapt, era sulfură de molibden. Este primul care afirmă : „Grafitul este un cărbune mineral".

În aceeași perioadă datează descoperirea glicerinei, „principiul dulce al uleiurilor". El scrie : „Am observat, cu cîțiva ani în urmă, că făcînd o suspensie de litargă de plumb în ulei de măsline, se separă din ulei un principiu dulce particular, care plutește..." Curînd după aceea, el arată că această soluție uleioasă dulce este conținută și în alte grăsimi și uleiuri, fără însă a-și da seama de rolul glicerinei în fabricarea săpunurilor (1, 2). După descoperirea glicerinei, Scheele inițiază procedeul care-i poartă numele, adică adăugarea la vinuri pentru ameliorarea gustului și creșterea extractului — procedeu interzis astăzi. Probabil că prin limitarea procedeului, de scheelizare s-a încercat, în 1985, adăugarea de etilenglicol la vinurile austriece, pentru îndulcirea lor. Evident, marea toxicitate a etilenglicolului — prin produșii săi de metabolizare, în special acidul oxalic — a determinat interzicerea acestui adaos.

Sub numele de *tung-sten* (în limba suedeză, piatră grea) se înțelegea minereul tungstat de calciu iar „piatră blestemată i se spunea tungstatului de Fe și Mn. În 1781, Scheele izolează și din „*tungsten*" o substanță cu caracter acid și îi dă numele de „acid tungstenic". Bergman, convins că „la baza acidului tungstenic se află un nou metal", în-

deamnă pe frații spanioli, José și Fausto d'Elhujart, elevii săi, să studieze și ei „piatra blestemată". După ce obțin acid tungstenic, îl reduc cu cărbune la temperatură înaltă, rezultînd tungsten metalic. Deși mineralogul Werner propusese pentru noul metal numele de „Scheel" denumirea de wolfram dată de frații d'Elhujart, se încetățenește, și doar tungstatul de calciu primește numele de „scheelit" (2, 3).

În 1783, tratînd ferocianura ferică — albastrul de Berlin, descoperit la începutul secolului al XVIII-lea de fabricantul de culori Dieselbach din Berlin — cu acid sulfuric, Scheele reușește să izoleze *materia tingens* (principiul colorant), un produs volatil, inflamabil, care era acidul clorhidric. Din descrierea detaliată a experienței sale, să reținem doar finalul : „Pentru a împiedica trecerea, în timpul distilării, a unei prea mari cantități din substanță prin pasta care etanșeizează îmbinarea tuburilor de legătură, eu mă servesc întotdeauna de un vas mic ; pun în el puțină apă distilată și îl așez astfel încît cea mai mare parte din ceea ce trece se fixează în vasul cu apă rece. Această substanță are un miros particular, dar nu neplăcut, un gust dulceag, care este arzător în gură și provoacă tusea" (1). A fost un adevărat noroc pentru progresul chimiei — și pentru viața lui Scheele — faptul că soluția de acid cianhidric obținută de Scheele, a fost, probabil, suficient de diluată, încît nu l-a ucis nici prin mirosire, nici prin gustare.

Întreaga sa activitate de experimentator este presărată cu descoperiri de acizi organici.

Dacă primele cunoștințe despre acizii anorganici datează din secolul al XIII-lea, în schimb acidul acetic era singurul acid organic cunoscut din antichitate. Toate celelalte substanțe cu caracter acid conținute în plante erau considerate, pînă în secolul al XVIII-lea și chiar începutul secolului al XIX-lea, drept derivați sau înrudiți cu acidul acetic. Tartrul, cunoscut din timpuri străvechi, era denumit „sare", prin care înțelegîndu-se substanțe hidrosolubile și rezistente la încălzire.

Tartrul fusese studiat de Marggraf, care a identificat potasiul în compoziția lui și a preparat tartrat de calciu, cu ajutorul cretei. În 1769 Scheele — atunci în vîrstă de 27 ani —a descompus tartratul de calciu cu acid sulfuric și a obținut soluția apoasă, cristalizabilă, a unui acid liber, diferit de ceilalți acizi cunoscuți, dîndu-i numele de „acid de tartru". Această descoperire nu a fost însă recunoscută în epocă, deoarece chiar Farmacopeea prusacă din 1781 denumește tartrul „acidum tartari", iar marele chimist și farmacist Hermbstädt afirmă, în 1782, că nu există diferențe esențiale între acidul acetic și acidul tartric.

Intuind că în sucul vegetalelor se găsesc mai mulți azici diferiți, Scheele i-a separat de celelalte componente, prin tratare cu o sare de calciu sau de plumb. Din sărurile insolubile a eliberat acizii liberi cu acid sulfuric sau clorhidric, obținînd acidul citric (1784), acidul malic (1785) și acidul galic (1786).

Concomitent, Scheele se ocupă de acizii din regnul animal, descoperind în calculii vezicii urinare acidul uric (1776) și în lapte acid lactic (1780) și acid oxalic (1784) (2).

În domeniul chimiei fizice lui Scheele i se datoresc observații — importante pentru acea vreme — asupra adsorbției gazelor pe cărbu-

nele de lemn, a acțiunii luminii asupra clorurii de argint, a efectului catalitic al acizilor în unele reacții organice (4).

Contemporan cu Lomonosov, Cavendish, Priestley, Bergman, Lavoisier și alți cercetători de prestigiu, Scheele este considerat cel mai celebru chimist al epocii sale și unul din cei mai înzestrați chimiști ai tuturor timpurilor.

Deși a posedat, ca puțini alții, geniul observării și o rară îndemînare de experimentator, nu a putut să se desprindă de teoria chimică a vremii — și se pare că nici nu s-a preocupat să teoretizeze descoperirile sale.

Se știe că la limita dintre secolele XVII și XVIII, medicul G. E. Stahl (1660—1734), profesor la Universitatea din Halle dezvoltase teoria numită a flogisticului. În concepția sa, flogisticul *(flogiston* = combustibil, în limba greacă), ar fi conținut în toate substanțele combustibile. Flogisticul s-ar degaja la calcinarea metalelor și la arderea substanțelor organice, jucînd un rol decisiv în procesele de respirație, fermentație, putrefacție.

Deși eronată și confuză, teoria flogisticului a fost mult timp admisă fără critică, dominînd chimia secolului al XVIII-lea pînă la Lavoisier. Însuși Kant o considera de o valoare egală cu legea căderii corpurilor a lui Galilei (1), iar Engels aprecia că „Chimia s-a emancipat de alchimie prin teoria flogisticului". Într-adevăr, teoria flogisticului are meritul de a fi fost prima, care îmbrățișînd toate cunoștințele de chimie de pînă atunci, le-a legat într-un sistem vast, aducînd astfel, ca orice descoperire de lege a naturii, o mare economie de gîndire. Totodată, tocmai datorită caracterului său eronat, ea a împărțit pe chimiștii secolului al XVIII-lea în două tabere adverse, ceea ce a impulsionat cercetări și dispute pro- și contra, terminate prin triumful luminii și al adevărului material al chimiei.

Deși adept pînă la moarte al teoriei flogisticului, opera lui Scheele, nu este, prin aceasta, umbrită. Însuși, Lavoisier, care a infirmat teoria flogisticului — demonstrînd prin analiză cantitativă, că arderea este o combinare cu oxigenul, iar reducerea, pierderea oxigenului de către oxid — și a pus bazele chimiei moderne, recunoaște meritele lui Scheele, scriind : „(Are) cel mai mare merit prin multitudinea experiențelor interesante, prin simplitatea aparatelor" (2). Într-adevăr, însuși Scheele spunea : „Aparatura mea și vasele sînt cele mai simple care pot exista : baloane, retorte, sticle și băsici de bou, sînt cele de care am eu nevoie" (2).

Chimiști de prestigiu, printre care Dumas, afirmă că farmacia și chimia erau dominate în prima jumătate a secolului al XIX-lea de importantele și numeroasele descoperiri ale lui Scheele făcute în modesta sa farmacie, fără ajutoare, fără elevi, cu mijloace rudimentare. Dumas spunea că „nu atingea un corp fără să facă o descoperire".

Colson, în 1910 apreciază că Scheele este primul chimist care a ieșit din empirism și că procedeele sale pot fi generalizate ; astfel, metoda sa de extracție a acizilor organici s-a putut aplica în industrie, iar studiile sale asupra glicerinei au deschis calea care a dus la cunoașterea eterilor și grăsimilor" (5).

A fost un om de o probitate științifică exemplară și de o mare modestie. El spunea : „Numai adevărul vrem să-l știm și ce mare este bucuria de a-l fi cercetat" (2). Modestia l-a ținut departe de mișcarea științifică a vremii, ca și de cariera universitară — deși mai multe aca-

demii străine îl aleseseră membru corespondent, iar Universitatea din Berlin îl invitase să ocupe postul de profesor. Poate că astfel s-a putut consacra în întregime cercetării. Crezul său de chimist este exprimat chiar în introducere la „Tratat chimic despre aer și foc" : „A izola cu ușurință din corpuri diferiții componenți, a descoperi proprietățile lor și a realiza sinteza lor — acestea trebuie să fie preocupările oricărui chimist" (2).

Biograful său, Lockemann, îl caracterizează astfel : „A fost un caracter nobil, de o aleasă moralitate, de o sete nepotolită de a ști, străină de orice vanitate sau orgoliu, dedicată în întregime cercetării științifice. Puțini alți chimiști, dinainte și de după el se pot compara cu el în privința multitudinii și a importanței descoperirilor" (2).

Cît de puțin cunoscut era totuși Scheele în propria sa țară, reiese din următorul episod relatat de Dumas în cartea sa „Philosophie chimique" (1878) : Regele Suediei, auzindu-se vorbind mereu, cu prilejul unei vizite prin țară, despre Scheele și descoperirile sale, a regretat că nu făcuse nimic pentru el și a cerut să fie înscris pentru o mare decorație. Ministrul, care trebuia să aducă la îndeplinire decretul, înălță la rangul de cavaler pe Scheele. Dar pe care Scheele ? — fiindcă nu-l știa nici el. Ca urmare, „nu farmacistul Scheele", onoarea Suediei, ci un funcționar omonim primi decretul de cavaler (7).

Se admite, în general, că lucrările unui om de știință constituie o mare parte a vieții sale. Biografia lui Carl Wilhelm Scheele este unul dintre cele mai concludente exemple. Cercetarea științifică a absorbit toată energia lui Scheele, de la 14 ani, cînd a intrat ca ucenic-farmacist, pînă aproape de moarte.

La împlinirea a 200 de ani de la moartea sa prematură, cei care îi urmează profesia, depun o floare a recunoștinței pe soclul statuii renumelui său care va dăinui peste veacuri, adeverind adagiul „Gloria este soarele morților".

BIBLIOGRAFIE

1. JAGNAUX R. — Histoire de la chimie, vol. I, II, Paris, Librairie Polytechnique, Baudry, 1891.
2. LOCKEMANN G. — Scheele, in : Bugge G., Das Buch der grossen Chemiker, B. I., Verlag Chemie, Weinheim, 1955.
3. MIRONESCU M., ALBU C. — Din istoria descoperirii elementelor chimice, Edit. Științifică, București, 1971.
4. NENIȚESCU C. D. — Chimie generală, Edit. Tehnică, București, 1963.
5. PETRESCU G. Z. — Zorile chimiei și alchimia, Acad. Rom. Secț. Științifică, seria III, vol. III, 1—51, 1925.
6. SCHEELE C. W. — Chemische Abhandlung der Luft und dem Feuer (1777), ed. Ostwald W. Verlag Engelmann, Leipzig, 1894.
7. VINTILESCU I. — Activitatea lui Carol Davila în domeniul farmaceutic, Conferința Soc. St., Farm. București, 1941, 14 nov. (ed. Colegiul general farmaceutic din România).

Indicele de clasificare : 92 Scheele : 615(091)

ÎN MEMORIAM

La 24 ianuarie 1987 am condus pe ultimul drum pe cel care a fost prof. dr. doc. Victor Zotta distins dascăl al învățămîntului farmaceutic românesc, care și-a legat numele de formarea specialiștilor farmaciști a peste 43 generații.

În această prezentare noi nu vedem numai un act de pietate față de memoria unui dispărut, ci mai presus de toate o datorie față de noi înșine, deoarece prof. dr. doc. Victor Zotta, în calitate de șef al disciplinei de Chimie farmaceutică a Facultății de Farmacie din București, a trasat linii hotărîtoare în cadrul preocupărilor noastre.

S-a născut la Ploiești, la 4 noiembrie 1916, unde își face studiile elementare și liceale. Admis, prin concurs, la Facultatea de Farmacie din București obține licența în 1939.

Remarcat însă din timpul studenției, prof. dr. doc. Victor Zotta, după absolvirea facultății, activează o scurtă perioadă ca farmacist la Spitalul Witting C.F.R. 2 (1939—1946), după care este numit asistent temporar, în anul 1943, la Catedra de industria medicamentelor condusă de prof. dr. doc. Al. Mavrodin, unde își pregătește teza de doctorat, iar în anul 1944 obține titlul de Doctor în farmacie.

În anul 1945 trece ca asistent provizoriu la Catedra de Chimie organică, iar în 1949 este avansat șef de lucrări la Catedra de tehnologie farmaceutică, unde funcționează pînă în anul 1952, cînd în urma reformelor din învățămîntul superior dr. V. Zotta își continuă activitatea timp de 14 ani la Catedra de chimie organică, iar în anul 1959 trece la Catedra de Chimie farmaceutică, în funcția de șef de lucrări.

În anul 1963 este avansat conferențiar, iar în 1973 este numit profesor la Catedra de Chimie farmaceutică, funcționînd mai mulți ani ca șef de catedră.

Deși cuvintele sînt prea sărace pentru a reda în întregime personalitatea acestui reprezentant de frunte al farmaciei românești, vom încerca să trecem în revistă importantele sale realizări în cei peste 43 de ani de viață dedicați activității sale de cadru didactic de mare prestigiu.

Prof. dr. doc. V. Zotta a fost prezent la toate manifestările farmaciei românești, de la cele mai simple la cele mai complexe, unde și-a adus contribuția deosebită la dezvoltarea învățămîntului farmaceutic. Nu există domeniu de activitate farmaceutică în care prof. dr. doc. V. Zotta să nu-și fi adus o valoroasă contribuție. În cele ce urmează ne vom referi la două aspecte din activitatea sa și anume de cadru didactic și om de știință.

Timp de 44 ani prof. dr. doc. V. Zotta a slujit cu abnegație și dăruire învățămîntul superior, participînd la toate formele de activitate desfășurate la cele două catedre și în facultate.

A condus și organizat activitatea de înaltă ținută și exigență în laboratoare cu studenții, cu farmaciști vietnamezi veniți la specializare în țara noastră, cu farmaciști în cadrul Învățămîntului de perfecționare și specializare.

Cursurile predate la disciplina de Chimie farmaceutică erau captivante atît prin conținutul bogat, cît și prin talentul său pedagogic, prin conducerea cu măiestrie a logicii de predare, a accentului pus pe sinteza organică și pe relația structură-acțiune. El a înțeles că disciplina de Chimie farmaceutică, bazată pe o bună

cunoaștere a sintezei organice, dă posibilitatea farmacistului să creeze noi medicamente sau să reproducă altele pe căi noi.

Din dorința de a oferi studenților cît mai mult material bibliografic și de bună calitate, prof. dr. doc. V. Zotta și-a înscris numele printre cei mai fecunzi dascăli în scoaterea de cursuri universitare, caiete de lucrări practice, asigurînd în întregime materialul bibliografic de Chimie farmaceutică, începînd din 1973 și pînă în prezent, iar în 1985 a publicat tratatul „Chimie farmaceutică — Unele aspecte teoretice și practice", apărut la Editura Medicală, lucrare care a găsit aprecieri unanime din partea specialiștilor.

Paralel cu activitatea didactică propriu-zisă, prof. dr. doc. V. Zotta a participat și la formarea specialiștilor farmaciști din domeniul sintezei organice de medicamente, în calitate de conducător de doctorantură.

Începînd din anul 1955, este solicitat de Ministerul Sănătății să colaboreze la redactarea ediției a VII-a a Farmacopeei Române, apoi la edițiile a VIII-a și a IX-a.

A doua latură a activității desfășurate de prof. dr. doc. V. Zotta este cea de om de știință, de cercetător.

Începuturile le face în cadrul tezei de doctorat, în care realizează sinteza a o serie de compuși din clasa eterilor alchil rezorcinolici, substanțe cu importantă acțiune bactericidă. Continuă apoi, singur sau în colaborare, sinteza de noi compuși cu activitate terapeutică întrebuințați ca medicamente, cu scopul stabilirii de metode optime de preparare, adaptabile tehnologic la posibilitățile interne, stabilirea unor metode originale de sinteză, verificarea constituției chimice a unor compuși noi prin metode chimice și fizice.

În această direcție au fost elaborate lucrări cu subiecte foarte variate ca: dezinfectanți urinari, antimalarici de sinteză, compuși cu acțiune hemostatică, tuberculostatică, antihelmintică, cardiovasculară, stimulenți ai SNC, studii în clasa compușilor inhibitori ai monoaminooxidazei, elaborarea de procedee tehnologice de preparare a unor medicamente moderne, studii în clasa piperazinei, tiazolilor, chinazolonelor, tiosemicarbazidelor, tiocarbanilidelor, ureidelor și tioreidelor.

Foarte pe scurt vom arăta principalele realizări din direcțiile de cercetare amintite:

În domeniul dezinfectanților apei, căutînd să găsească un mijloc rapid și eficient în campaniile sanitare, întreprinde cercetări pentru prepararea acidului N-diclor-sulfanilamido-benzoic (halazonă), folosind ca materie primă deșeurile de la fabricarea zaharinei. Se reușește să se stabilească o metodă de obținere, la stația pilot, precum și condițiile de pastilare (Medicina internă, 12, 1951), produsul avînd o acțiune bactericidă puternică față de *Escherichia coli*, *Staphilococcus aureus* hemolitic, *Salmonella thyphy*, așa cum au evidențiat și diferiți cercetători de la Institutul de Igienă și în buletinul Institutului Cantacuzino (1957/49).

În domeniul compușilor antimalarici de sinteză se stabilește o schemă modificată de obținere a Paladrinei (Cloroguanil), folosind materii prime indigene (Farmacia, 2, 1953).

În domeniul compușilor cu activitate hemostatică stabilește metoda de preparare a clorhidratului de cotarnină, folosind deșeurile de la prepararea tincturilor și extractului de opiu (Farmacia, 1, 1956).

Un grup important de cercetări îl formează sintezele de compuși cu acțiune tuberculostatică, cercetări inițiate sub conducerea prof. dr. doc. Alexandru Mavrodin și continuate apoi de prof. dr. doc. Victor Zotta. S-au publicat peste 20 lucrări din acest domeniu, obținîndu-se peste 120 compuși noi, unii utilizați în tratamentul tuberculozei, leprei și în gangrena gazoasă. În afara realizării de noi compuși biologic activi, pentru care s-au făcut analize minuțioase și studii experimentale, s-a stabilit și relația structură chimică — activitate farmacodinamică, ceea ce a condus la crearea de noi clase de substanțe cu importante însușiri.

De asemenea, s-a stabilit procesul tehnologic de sinteză a 4,4'-diizoamiloxitiocarbanilidei (Tiocarlid, Izoxil), compus industrializat în țara noastră.

Continuînd cercetările începute în teza de doctorat, a realizat o serie de sinteze în clasa monoeter-alchil-aril-rezorcinolului, care au făcut obiectul mai multor lucrări publicate în țară (Farmacia, 4, 1962 ; 4, 1967) sau în străinătate (Ann. Pharm. franç., XVIII, 488, 1960). Tot în această serie de lucrări realizează sinteze ale derivaților N-metil-piperazinei cu acțiune antihelmintică (Farmacia, 6, 1961).

În domeniul compușilor cu acțiune sedativ centrală cardiovasculară s-au făcut sinteze de derivați ai acizilor nitrobenzoici (Farmacia, 1, 1961), nicotinici (Farmacia, 10, 1962 ; 2, 1977), esteri ai N-metilpiperazinei (1962). În sintezele din ultima serie s-a urmărit în ce măsură separarea componentei alcoolice de cea

acidă, printr-un număr variabil de atomi de carbon, aduce variații în activitatea farmacodinamică.

În domeniul compușilor cu acțiune hipnotică și anticonvulsivantă, s-au realizat sinteze de derivați ai chinazolonei (Farmacia, 10, 1964 ; 9, 1965 ; 9, 1966) ; s-au sintetizat chinazolone cu grupări nitro, metoxi, halogeni (Farmacia, 1, 1977 ; 4, 1979). În acest grup de lucru s-a stabilit și procesul tehnologic de sinteză a Meta hipnotic nebarbituric realizat la scară industrială.

În domeniul compușilor cu acțiune miorelaxantă și anxiolitică s-a făcut un studiu asupra sintezei Mefenoxalonei (Farmacia, 10, 1967), stabilindu-se procesul tehnologic de obținere industrială a acesteia, folosind materii prime indigene. Intermediar s-a obținut cu un randament bun (65%) 3-(o-metoxi-fenoxi)-1,2-propandiolul (Miocaina).

S-a lucrat și în sinteza de compuși cu acțiune neuroleptică, elaborîndu-se procesul tehnologic de sinteză a Centrofenoxinului (Lucidril).

Un grup de lucrări au vizat sinteze de compuși cu acțiune citostatică din clasa difenilsulfonei (Farmacia, 2, 1963 ; 6, 1964 ; Die Pharmazie, 7, 1964) sub formă de uretani, tiosemicarbazid, de alchil-hidrazide, precum și sinteze în seria 1,2,4-tiazolilor (Farmacia, 12, 1964 ; 1, 1966 ; 8, 1969 ; 4, 1975 ; 4, 1976). Și în aceste lucrări se remarcă numărul mare de compuși sintetizați.

S-au preparat noi peniciline de semisinteză din clasa chinoxalinei (Rev. Med.-chir., Iași, 1 și 3, 1977) ; s-au efectuat cercetări în seria tiosemicarbazidelor disubstituite cu radicali aromatici (Farmacia, 8, 1970 ; 4, 1973 ; 2, 1979), în seria acizilor 3,4,5-trialxoxabenzoici (Farmacia, 4, 1979 ; 3, 1980 ; 4, 1982 ; 4, 1979 ; 2 și 3, 1981) în seria derivaților de uree și tiouree (Farmacia 3, 1982), a medicamentelor analgezice antipiretice, antiinflamatoare, anticonvulsivante etc.

În concluzie, activitatea științifică a prof. dr. doc. V. Zotta s-a concretizat printr-un număr mare de lucrări comunicate și publicate în revistele de specialitate, prin realizarea de procese tehnologice industriale de preparare a unor medicamente de care beneficiază terapeutica actuală.

O deosebită realizare a colectivului disciplinei de Chimie farmaceutică, sub directa îndrumare a prof. dr. doc. V. Zotta este sinteza Clonidinei, medicament de mare valoare terapeutică în tratamentul hipertensiunii arteriale.

Prof. dr. doc. V. Zotta a participat la organizarea unor manifestări științifice interne (Conferința națională de farmacie, zile farmaceutice, consfătuiri regionale și interregionale), a participat ca delegat al țării noastre la congrese naționale din alte țări (R. S. Cehoslovacia, R. S. F. Iugoslavia, R. P. Polonă) sau internaționale (Spania). A fost redactor al revistei „Farmacia".

Prof. dr. doc. V. Zotta, prin tot ce a realizat, a dovedit că, pentru omul de știință, nu poate fi un țel mai important în viața lui, decît acela de a lega cercetările științei de dezvoltarea economică a țării sale, de punerea la îndemîna bolnavilor de noi medicamente obținute, pe cît posibil din materii prime indigene.

Amintirea lui ne este încă vie tuturor acelora care l-am cunoscut. Prin tot ce a realizat pentru învățămîntul nostru farmaceutic rămîne un exemplu și îndreptar luminos pentru generațiile viitoare, care sînt datoare să continue opera sa.

Colectivul disciplinei
de Chimie farmaceutică

Facultarea de Stomatologie și Farmacie, București

ANIVERSĂRI

PROFESORUL N. I. IOANID — NONAGENAR

Marţian Cotrău, Florin Mitrache

Aniversările constituie momente de emoţie şi bucurie atît pentru sărbătorit, cît şi pentru cei care-l venerează şi îndrăgesc. În cazul unor personalităţi de excepţie, ele sînt totodată prilej de retrospectivă a unei îndelungate, rodnice şi pline de dăruire activităţi. Acesta este cazul profesorului doctor docent Nicolae I. Ioanid, decanul de vîrstă al toxicologilor români, creatorul toxicologiei moderne din ţara noastră, care a ajuns acum — şi-i urăm să-l mai sărbătorim încă mulţi ani — la venerabila vîrstă de 90 de ani.

Profesorul Nicolae Ioanid a văzut lumina zilei la 16 septembrie 1897 la Tulcea în casa farmacistului Ilie Ioanid, o personalitate de seamă a farmaciei româneşti din vremea lui. La formarea caracterului sociabil, vesel, îngăduitor, plin de omenie al micului Nicolae va fi contribuit, desigur, şi ambianţa amestecului de naţionalităţi din portul dunărean unde şi-a petrecut copilăria. Studiile începute în oraşul natal au fost continuate, după stabilirea familiei în capitală, la Bucureşti. Extrem de înzestrat, de studios, de perseverent, tînărul Ioanid obţine în 1922 licenţa în chimie şi în 1926 licenţa în farmacie, absolvind totodată, în 1925, şi clasa de canto a conservatorului din Bucureşti.

Începînd din 1923, N. I. Ioanid funcţionează ca asistent definitiv la catedra de Chimie organică a Facultăţii de ştiinţe, unde îşi lucrează şi doctoratul cu tema „Acţiunea compuşilor organo-magnezieni mixşti asupra anilidelor cinamice N-substituite". În 1929, după obţinerea doctoratului în ştiinţe chimice, se transferă la Facultatea de Farmacie, Catedra de Chimie biologică (prof. I. Vintilescu). Din 1928, lucrează în paralel şi în calitate de chimist legist la Institutul Medico-Legal.

Apreciat de către şefii săi — profesorii Minovici şi Vintilescu — ca un specialist de mare viitor, N. I. Ioanid este trimis pentru specializare la Paris — 1930, 1933, 1934 — unde lucrează în laboratoarele de toxicologie (în cadrul Prefecturii de poliţie), de farmacodinamie şi de fiziologie vegetală, avînd ca maeştri pe renumiţii profesori : Kohn, Abrest, Tiffneau, Mark Bridel, René Fabre desă vîrşindu-şi formaţia de toxicolog cu preocupări multilaterale şi moderne.

La întoarcerea în ţară, susţine cu succes concursul de conferenţiar definitiv de toxicologie, iar în 1942 este titularizat profesor — funcţie ilustrată pînă la pensionarea din 1967, cînd rămîne în continuare profesor consultant, conducător de doctorate şi membru al Senatului I.M.F. Bucureşti. Sub îndrumarea sa directă — mai tîrziu şi a colaboratorilor formaţi la şcoala sa — peste 35 de generaţii de farmacişti au beneficiat de o înaltă pregătire profesională în domeniul toxicologiei, pe care profesorul Ioanid a ridicat-o la nivel european. Pentru informarea studenţilor, ca şi a toxicologilor, a redactat încă din 1934 primul curs universitar de toxicologie, urmat de ediţii tipărite, aduse la zi pînă în 1965. Cu aceeaşi exigenţă, spirit de dreptate şi dăruire a condus şi cursurile de pregătire postuniversitară în toxicologia industrială. În cadrul Institutului Medico-Legal, unde a ocupat funcţiile de chimist legist şi apoi şef de secţie, aproape o jumătate de secol (1928—1974), profesorul Ioanid s-a remarcat ca un expert de înaltă competenţă profesională şi probitate morală, aducîndu-şi contribuţia la rezolvarea unor cazuri dificile, unele rămase celebre. Profesorul dr. doc. N. I. Ioanid a fost şi un cercetător înzestrat şi activ. În munca sa de cercetare — concretizată în peste 100 de lucrări de toxicologie, chimie analitică, expertiză judiciară, biochimie — a urmărit şi a reuşit să rezolve numeroase probleme de laborator, din toxicologie

și unele discipline înrudite. Prin îndelungata și bogata sa activitate ca profesor, cercetător și chimist legist, se poate afirma că profesorul dr. doc. N. I. Ioanid se înscrie printre puținii și primii oameni de știință din țara noastră care au aplicat principiul școală-cercetare-producție.

Este imposibil ca într-un spațiu tipografic atît de restrîns să poată fi trasată, chiar în linii mari, activitatea de o viață a profesorului dr. doc. N. I. Ioanid — ca profesor, decan, chimist legist, cercetător, organizator, autor (a elaborat mult apreciata biografie „Frații Minovici"). Numărul și calitatea distincțiilor acordate atît în țară, cît și peste hotare (este membru al Societății de chimie biologică din Franța, membru al Academiei Internaționale de medicina legală și socială din Bruxelles etc.) arată aprecierea unanimă de care a beneficiat. Iar în decursul îndelungatei sale activități, toți cei care s-au adresat profesorului Ioanid, cerîndu-i îndrumare — și cine, dintre toxicologii mai tineri sau mai vîrstnici nu a făcut-o, măcar o dată în cariera lor — au găsit totdeauna un sfat dat cu competență izvorîtă din lunga sa experiență și cu bunăvoința proprie caracterului său. Pentru calitățile sale intelectuale și morale, cu totul deosebite, profesorul dr doc. N. I. Ioanid este nu numai prețuit și stimat, ci, deopotrivă, iubit de toți cei ce îl cunosc, din apropiere sau mai din depărtare. Acum, la împlinirea venerabilei vîrste de 90 de ani, ne permitem să urăm, din toată inima, „patriarhului" toxicologiei românești :

Ad multos annos, Carissime Magister !

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Оригинальные работы. Экспериментальные исследования

Г. Мораит, В. Туркулец, Лауренция Петрониу — *Вклад в определение хлорпирамина в препарате „Фегинизон“* 65

Жанна Соаре, Ал. Миссир, Иляна Кирицэ, Елена Григореску, Елена Легене, Л. Морусчаг — *Исследования в серии алкоксибензойных кислот. Уреиды 3,4,5-триметоксибензойной кислоты. Заметка XI* 75

С. Е. Леукуца, Войкица Мурешан, Родика Мунтян, Феличия Теодор — *Изучение формулировки и быстроты растворения in vitro пироксикама из таблеток* 81

Анета Вербуцэ, И. Мындреч, Вера Гузум — *Исследования ввиду приготовления сиропа, содержащего хлористый калий* 93

Л. Армэшеску — *Вклад в химическое и токсикологическое определение соединений с бензодиазепиновым ядром. Заметка I. Хроматографическое тонкослойное исследование хлордиазепоокиси, диазепама, медазепама нетразепама и оксазепама* 99

Юлиана Попович, Елиза Гафицану, Иляна Кожокару, В. Дорняну, Анишоара Гришку, Мариана Василеску, Вирджиния Мунтяну — *Соотношения между образом формулировки и местной биологической толерантностью глазных капель, содержащих 2% азотата пилокарпина* 105

Елена Кристя, Дениза Мигеле, Шт. Тэмэшдан, Жанна Соаре, Ал. Миссир, Иляна Кирицэ — *Исследования в связи с действием новых тиоуреидов на биохимические константы у белых крыс. Заметка III* 111

История фармации

М. Котрэу — *По случаю двухсот лет со дня смерти фармацевта Карла Вильгельма Шееле* . . . . . .

Юбилеи

Некролог

Рефераты

SUMAR

Pag.

Lucrări originale. Cercetări experimentale

Gh. Morait, V. Turculeț, Laurenția Petroniu — *Contribuții la determinarea clorpiraminei din produsul „Fehinizon"* 65

Jeana Soare, Al. Missir, Ileana Chiriță, Elena Grigorescu, Elena Lehene, L. Morusciag — *Cercetări în seria acizilor alcoxibenzoici. Ureide ale acidului 3, 4, 5-trimetoxibenzoic. Nota XI* 75

S. E. Leucuța, Voichița Mureșan, Rodica Muntean, Felicia Teodor — *Studiul formulării și vitezei de dizolvare in vitro a piroxicamului din comprimate* 81

Aneta Verbuță, I. Mîndreci, Vera Huzum — *Cercetări în vederea obținerii unui sirop cu clorură de potasiu* 93

L. Armășescu — *Contribuții la determinarea chimico-toxicologică a unor produși cu nucleu benzodiazepinic. Nota I. Cercetarea cromatografică în strat subțire a clordiazepoxidului, diazepamului, medazepamului, nitrazepamului și oxazepamului* 99

Iuliana Popovici, Eliza Gafițanu, Ileana Cojocaru, V. Dorneanu, Anișoara Hrișcu, Mariana Vasilescu, Virginia Munteanu — *Corelații între modul de formulare și toleranța biologică locală a colirului cu azotat de pilocarpină 2%* 105

Elena Cristea, Denisa Mihele, Șt. Tămășdan, Jana Soare, Al. Missir, Ileana Chiriță — *Cercetări privind acțiunea unor noi tioureide asupra unor constante biochimice. Nota III* 111

Istoria farmaciei

M. Cotrău — *La bicentenarul morții farmacistului Carl Wilhelm Scheele* . 117

Aniversări

In memoriam

Referate

1989 FEB 16

„Cititorii din străinătate se pot abona prin ROMPRESFILATELIA sectorul Export-import presă P. O. Box 12—201 Telex 10376, București, Calea Griviței nr. 64—66".

EDITURA MEDICALĂ

Lei 10

I. P. Informația c.2207

E 2159

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

COLEGIUL DE REDACȚIE :

Redactor responsabil : prof. D. GR. CONSTANTINESCU
Redactor responsabil adjunct : prof. V. STĂNESCU
Secretari responsabili de redacție : conf. VASILICA ANTONESCU
prof. ȘT. TĂMĂȘDAN

MEMBRI :

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. V. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), prof. V. CIOCÂNELEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRĂU (Iași), farm. I. CRUCEANU, prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FIRȘIROTU, farm. M. GEORGESCU, prof. I. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, prof. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, prof. D. OȚELEANU, farm. V. POPOVICI (Timișoara), farm. NICULINA POPA, conf. N. ȚUCHEL, farm. R. VASILIEV

R 1989 FEB 07 Referativa

3

IULIE — SEPTEMBRIE 1988

CONTENTS

Page

Original Studies. Experimental Research

D. Oţeleanu, Gh. Zuchi, Maria Agnes Dumitriu — *The synthesis of some azomethines : meta-nitrobenzilidene-2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-thiadiazoles* 129

Elena Cristea, Denisa Mihele, Ana Carata, St. Tămăşdan, V. Rizea — *Pharmacodynamic studies on some pharmaceutical forms containing extracts of* Matricaria chamomilla 135

V. Chiorean, I. Feneşan, A. Hantz, Al. Al. Alexandri, R. Pop — *The study of the inhibiting action of 2-arylsulphonamide-2-thiono-5,5-dimethil-1,3,2-dioxaphosphorinanines on microorganisms* 143

Aneta Verbuţă, Iuliana Giurgea, Mariana Voitcu — *Studies on the replacement of imported tensides with a semi-synthetic indigenous emulgator in the „Saliform" onguent* 151

Gh. Zuchi, Ileana Petrescu, Rodica Popescu — *Spectral studies in the phosphoric acids class. Note VIII. The IR spectral study of mono- and diethyl phosphonic esters derivated from some aromatic aldehydes* . 157

M. Tămaş, M. Roşca — *Studies on saponins from indigenous species of Solidago* 167

Lucreţia Istrătescu Guţi — *The ascorbic acid contents in plants from the Krinophyta genus* 173

Madelena Palade, Maria Alexandru, Adriana Bîrtan — *Studies on the isolation of a polyphenolic constituent of the proanthocyanidic type from Equissetum maximum Lam., and its effects on the vegetal cell* 177

V. Bota, Alexandrina Ozan, I. Mathé — *Investigations on the incidence and treatment of Iron deficiency anemia in Workmen of the chemical industry* 183

History of Pharmacy

V. Bostănaru — *The pharmacy from Dobrogea in the period between the two World Wars* 189

CHRONICLE

REPORTS

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 8–10, Sectorul I – Telefon 13.89.73 – 14.10.71

VOLUMUL XXXVI IULIE 3 SEPTEMBRIE 1988

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Sinteza unor azometine : meta-nitrobenziliden-2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazoli

D. Oțeleanu, Gh. Zuchi, Maria-Agnes Dimitriu

Disciplina de industria medicamentelor,
Facultatea de Stomatologie și Farmacie, I.M.F. București

REZUMAT

Se prezintă sinteza a 11 compuși, necitați în literatura pe care am putut-o consulta, din seria m-nitrobenziliden-2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazoli, obținuți prin reacția de condensare dintre meta-nitrobenzaldehidă și 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazoli, raport molar 1/1, în etanol absolut.

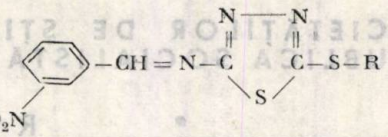
Azoderivați
Sinteză

În continuarea studiului întreprins pentru stabilirea unor relații între structura chimică și activitatea farmacodinamică a unei noi serii de produși, prezentăm în lucrarea de față sinteza unor azometine care să posede funcția nitro în poziția meta față de gruparea benziliden.

În notele publicate anterior (1—4) am menționat considerentele care ne-au determinat în abordarea acestei teme, dat fiind recentele date din literatură cu privire la unele azometine cu structură tiadiazolică.

Produșii obținuți în urma reacției de condensare dintre metanitrobenzaldehidă și 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazoli și pe care nu i-am găsit în literatură, sînt prezentați în tabelul I.

Produșii nou obținuți au fost analizați, rezultatele determinărilor încadrîndu-se în limitele erorilor admise.



Tabelul I

Nr. crt.	R	Formula moleculară / Greutatea moleculară	P.t °C / Solvent	Rdt %	C % c/g	H % c/g	N % c/g	S % c/g
1	—H	$C_9H_6N_4O_2S_2$	220—22	98,04	40,75	2,28	21,12	24,17
		266,311	Acetonă		40,15	2,01	20,95	24,00
2	$-CH_3$	$C_{10}H_8N_4O_2S_2$	144—145	98,11	42,83	2,87	19,98	22,87
		280,338	etanol abs.		42,60	2,30	19,40	22,35
3	$-C_2H_5$	$C_{11}H_{10}N_4O_2S_2$	138—40	99,83	44,87	3,42	19,03	21,79
		294,365	Et. abs H_2O(1/9)		45,00	3,00	18,85	22,00
4	$-n.C_3H_7$	$C_{12}H_{12}N_4O_2S_2$	92—94	97,43	46,75	3,92	18,17	20,80
		308,392	Et. abs./ H_2O (1/9)		46,40	3,09	18,00	20,20
5	$-i.C_3H_7$	$C_{12}H_{12}N_4O_2S_2$	108—8	97,43	46,75	3,92	18,17	20,80
		308,392	Benzen		46,25	4,39	18,40	20,15
6	$-n.C_4H_9$	$C_{13}H_{14}N_4O_2S_2$	114—5	98,89	48,44	4,37	17,38	19,87
		322,419	Acetonă		48,00	4,20	17,25	19,35
7	$-i.C_4H_9$	$C_{13}H_{14}N_4O_2S_2$	115—16	98,80	48,44	4,37	17,38	19,87
		322,419	Et. abs.		48,80	4,15	17,60	19,20
8	—terț. C_4H_9	$C_{13}N_{14}N_4O_2S_2$	175—77	98,82	48,44	4,37	17,38	19,87
		322,419	Et. abs.		48,75	4,10	17,00	19,15
9	$-n.C_5H_{11}$	$C_{14}N_{16}N_4O_2S_2$	99—100	99,70	49,97	4,79	16,65	19,06
		336,446	Benzen		49,45	4,40	17,50	18,60
10	$-i.C_5H_{11}$	$C_{14}H_{16}N_4O_2S_2$	104	96,70	49,97	4,79	16,65	19,06
		336,446	Metanol/ Acetonă(1/1)		49,80	4,30	16,00	18,75
11	$-CH_2C_6H_5$	$C_{16}H_{12}N_4O_2S_2$	164	97,45	53,93	3,39	15,72	17,79
		356,436	Ciclohexanonă		53,34	3,00	15,10	17,10

Confirmarea structurii dedusă prin sinteză s-a efectuat prin analiza spectrală în IR, făcîndu-se atribuirile principalelor benzi de absorbție.

Spectrogramele au fost înregistrate la un spectrofotometru IR 75 (Karl Zeiss, Jena), utilizînd tehnica pastilării în bromură de potasiu. Vom prezenta microfotografiile spectrelor în IR, în domeniul 4000—400 cm^{-1}, pentru stabilirea benzilor de absorbție mai semnificative ale compușilor sintetizați de noi (fig. 1, 2, 3).

În spectrogramele efectuate s-au identificat benzile de absorbție ale nucleului 1,3,4-tiadiazolic substituit, care sînt cuprinse între 1550—1500 cm^{-1}, 1430—1370 cm^{-1} și 1280—1200 cm^{-1}. Această structură tiadiazolică a noilor compuși, poate fi confirmată și de prezența unei benzi caracteristice vibrației de deformație situată între 553—500 cm^{-1} (5, 6).

Benzile cuprinse între 825—800 cm^{-1} se datoresc grupei —C—S— exociclice, în conformitate cu datele din literatură (7), dar acestea se

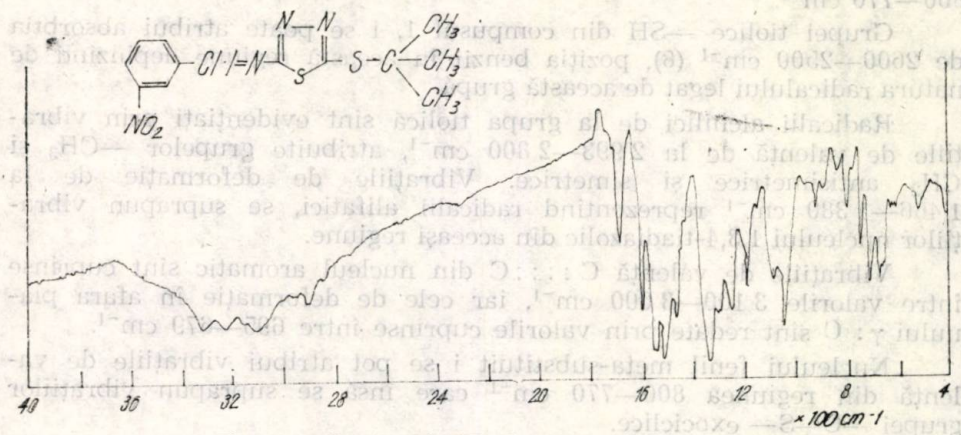


Fig. 1. — Spectrul în IR al compusului 1.

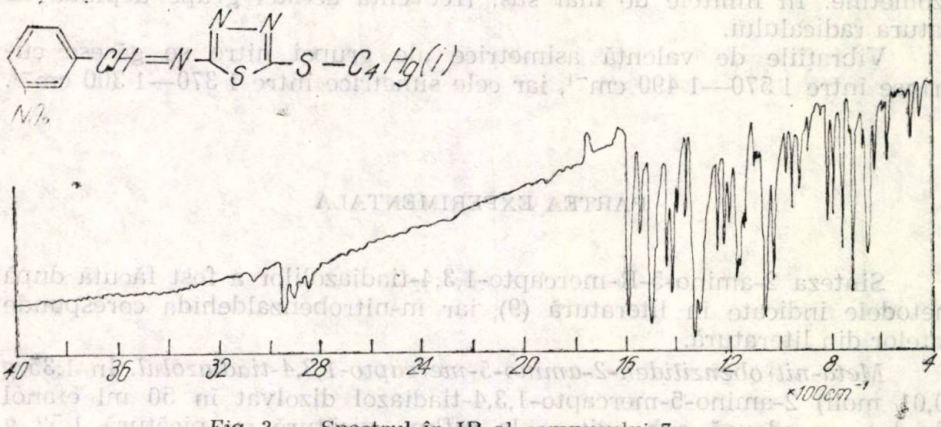


Fig. 2. — Spectrul în IR al compusului 7.

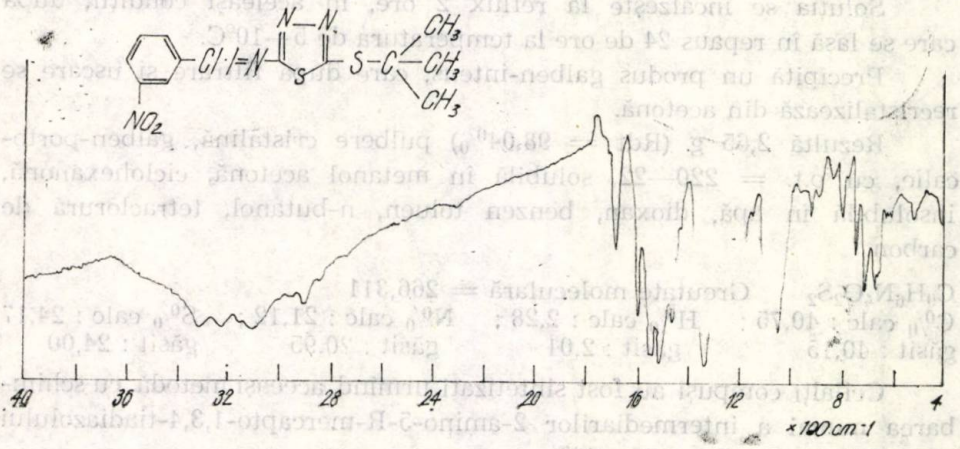


Fig. 3. — Spectrul în IR al compusului 8.

suprapun vibrațiilor nucleului aromatic m-substituit cuprinse între 800—770 cm^{-1}.

Grupei tiolice —SH din compusul 1, i se poate atribui absorbția de 2600—2500 cm^{-1} (8), poziția benzii în această regiune depinzînd de natura radicalului legat de această grupă.

Radicalii alchilici de la grupa tiolică sînt evidențiați prin vibrațiile de valență de la 2 993—2 800 cm^{-1}, atribuite grupelor $—CH_3$ și CH_2 antisimetrice și simetrice. Vibrațiile de deformație de la 1 466—1 380 cm^{-1} reprezentînd radicalii alifatici, se suprapun vibrațiilor nucleului 1,3,4-tiadiazolic din aceeași regiune.

Vibrațiile de valență C : : : : C din nucleul aromatic sînt cuprinse între valorile 3 100—3 000 cm^{-1}, iar cele de deformație în afara planului γ : C sînt redate prin valorile cuprinse între 695—679 cm^{-1}.

Nucleului fenil meta-substituit i se pot atribui vibrațiile de valență din regiunea 800—770 cm^{-1} care însă se suprapun vibrațiilor grupei —C—S— exociclice.

Grupa azometinică (—CH=N—) prezintă absorbții în regiunea dublei legături între 1 690—1 630 cm^{-1}, datorate grupei —C=N— din azometine. În limitele de mai sus, frecvența acestei grupe depinde de natura radicalului.

Vibrațiile de valență asimetrice ale grupei nitro se găsesc cuprinse între 1 570—1 490 cm^{-1}, iar cele simetrice între 1 370—1 300 cm^{-1}.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Sinteza 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolilor a fost făcută după metodele indicate în literatură (9), iar m-nitrobenzaldehida corespunde datelor din literatură.

Meta-nitrobenziliden-2-amino-5-mercapto-1,3,4-tiadiazolul. În 1,35 g (0,01 moli) 2-amino-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol dizolvat în 50 ml etanol absolut, se adaugă sub agitare la reflux, picătură cu picătură 1,52 g (0,01 moli) meta-nitrobenzaldehida dizolvată în 50 ml etanol absolut.

Soluția se încălzește la reflux 2 ore, în aceleași condiții, după care se lasă în repaus 24 de ore la temperatura de 5—10°C.

Precipită un produs galben-intens, care după filtrare și uscare se recristalizează din acetonă.

Rezultă 2,65 g (Rdt = 98,04%) pulbere cristalină, galben-portocalie, cu p.t. = 220—22, solubilă în metanol acetonă, ciclohexanonă, insolubilă în apă, dioxan, benzen toluen, n-butanol, tetraclorură de carbon.

$C_9H_6N_4O_2S_2$ Greutate moleculară = 266,311

C% calc : 40,75 ;	H% calc : 2,28 ;	N% calc : 21,12 ;	S% calc : 24,17
găsit : 40,15	găsit : 2,01	găsit : 20,95	găsit : 24,00

Ceilalți compuși au fost sintetizați urmînd aceeași metodă, cu schimbarea numai a intermediarilor 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolului și cu Rdt cuprins între 99—96%.

CONCLUZII

Au fost sintetizați 11 compuși necitați în literatura de specialitate, din seria m-nitrobenziliden-2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazoli prin reacția de condensare dintre 2-amino-5-R. mercapto-1,3,4-tiadiazoli și metanitrobenzaldehidă.

Structura noilor compuși a fost verificată prin analiza cantitativă a elementelor și confirmată de spectrografia în IR, care ne-a evidențiat prezența vibrațiilor de valență și deformare a principalelor grupări din moleculă.

BIBLIOGRAFIE

1. OȚELEANU D., ZUCHI GH., DIMITRIU M. A. — Farmacia (Buc.), 1984, 32, 3, 137.
2. OȚELEANU D., ZUCHI GH., DIMITRIU M. A. — Farmacia (Buc.), 1985, 33, 4, 193.
3. OȚELEANU D., ZUCHI GH., DIMITRIU M. A. — Farmacia (Buc.), 1986, 34, 4, 193.
4. OȚELEANU D., ZUCHI GH., DIMITRIU M. A. — Farmacia (Buc.) 35, 4, 193.
5. KATRITSKY A. R. — Physical methodes in heterocyclic chemistry, vol. II. p. 252, Academic Press, New York, 1963.
6. SBRANA G., GINAMMESCHI M. — Spectrochim. Acta, 1966, 22, 517.
7. NAKANISHI KOJI — Infrared absorbtion spectroscopy practical, Tokyo, p. 216, 1964.
8. AVRAM M., MATEESCU GH. D. — Spectroscopia în infraroșu. Aplicații în chimia organică, Edit. Medicală, București, 1966.
9. OȚELEANU D. — Farmacia (Buc.), 1972, 20, 9, 525.

Articol intrat în redacție la 29.II.1988

Indicele de clasificare : 615.778.25

SUMMARY

D. Oțeleanu, Gh. Zuchi, Maria Agnes Dimitriu — THE SYNTHESIS OF SOME AZOMETHINES : META-NITROBENZILIDENE-2-AMINO-5-R-MERCAPTO-1,3,4-THIADIAZOLES

The synthesis is described, of 11 compounds, not mentioned in the specialized literature which was available, from the m-nitrobenzilidene-2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-Thiadiazole series, obtained by condensation reaction from meta-nitrobenzaldehide and 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-thiadiazole in a 1/1 molar ratio, in absolute ethanole.

РЕЗЮМЕ

Д. Оцеляну, Г. Цуки, Мария-Агнес Димитриу — СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ АЗОМЕТИНОВ: МЕТА-НИТРОБЕНЗИЛИДЕН-2-АМИНО-5-R-МЕРКАПТО-1.3.4-ТИАДИАЗОЛЫ

Описывается синтез II соединений, еще нецитированных в известной авторам медицинской литературе по специальности, принадлежащих серии м-нитробензилиден-2-амино-5-R-меркапто-1,3,4-тиадиазолов и полученных с помощью реакции конденсации между мета-нитробензальдегидом и 2-амино 5-R-меркапто-1,3,4-тиадиазолами, при молярном коэффициенте I/I в абсолютном этаноле.

REFERAT

CARENȚA DE IOD, O PROBLEMĂ MULT PREA PUȚIN LUATĂ ÎN CONSIDERAȚIE. Praxis Kurier, 1987, 10, p. 15

La 3 din nou-născuți și la 40% din copiii de vîrstă școlară se observă o tiroidă mărită. Cauza o constituie deficitul de iod în alimentație. Cea mai bună profilaxie se realizează cu ajutorul sării iodate.

Iodul este un microelement ușor solubil. În decursul a milioane de ani, el a fost spălat de apa de ploaie din sol și transportat în mare.

Conform recomandărilor O.M.S., copiii pînă la 9 ani necesită zilnic pînă la 140 mg de iod, adulții — pînă la 200 mg, iar femeile care alăptează — pînă la 260 mg. Un conținut suficient în iod au numai peștii de mare și „fructele de mare". Ca furnizor de iod merită să fie menționat și laptele. Alte alimente conțin extrem de puțin iod. Ca atare, se produce un deficit zilnic mediu de 100 mg iod.

Pentru rezolvarea carenței de iod, este necesară iodarea mai intensă a sării și totodată desfășurarea unei activități dirijate de lămurirea populației pentru ca ea să consume sare iodată. O altă soluție ar fi profilaxia cu tablete iodate.

După datele obținute de prof. C. R. Pickardt, eliminarea medie prin urină a iodului la nou-născuții din Rotterdam este de zece ori mai mare decît în R.F.G. Pe măsura înaintării în vîrstă, gușile apar tot mai frecvent în R.F.G., deoarece carența de iod persistă. Indată ce gușa a devenit nodulară profilaxia cu iod este inutilă Trebuie administrat hormonul tiroidian, care reglează nivelul hormonal, dar care în cel mai bun caz, nu poate reduce gușa decît cu aproximativ 30%.

De aceea, după prof. J. Hermann, grupa vizată pentru profilaxie este populația mai tînără. Utilizarea sării iodate nu prezintă riscuri decît pentru vîrstnici care sînt de mult timp purtătorii unei guși nodulare. La aceștia, mecanismul de reglare a tiroidei ar putea duce la hipo- sau hipertiroidism pînă la crize tireotoxice. La vîrstnici, nodulii autonomi trebuie excluși prin scintigrafie și teste TRH*.

În timpul sarcinii, concentrația de iodură în plasma maternă scade ca urmare a *clearance*-ului renal crescut al iodurii și spațiului de repartiție mărit al iodului, precum și din cauza cedării suplimentare de iod către făt. Aceasta are ca rezultat o sinteză crescută a tireoglobulinei imature cu un conținut scăzut în T_4 și implicit creșterea secreției de TSH**. Drept consecință apare gușa gravidică.

În afară de aceasta, iod îi lipsește și fătului a cărui tiroidă funcționează autonom în a doua jumătate a sarcinii și are nevoie de microelementul iod pentru sinteza hormonală. În cazul extrem, rezultă un hipotiroidism.

Din cauza necesităților crescute de iod ale gravidelor, nu se mai recomandă în aceste cazuri profilaxia cu sare iodată, care dealtfel devine nesigură prin consumul eventual limitat al sării de bucătărie, ci profilaxia cu tablete iodate. Aceasta este valabil pentru toate gravidele! Dacă însă gușa este deja prezentă, atunci se vor administra și tablete cu hormon tiroidian pe lîngă tabletele iodate.

Prelucrat de OIDM

---

* N. trad.: TRH = Thyrotropin Releasing Hormone (hormonul de eliberare a tirectropinei)

** TSH = Thyroid Stimulating Hormone (hormonul de stimulare a tiroidei).

Cercetări farmacodinamice asupra unor forme farmaceutice cu extract de Matricaria chamomilla

Elena Cristea, Denisa Mihele, Ana Carata, St. Tămășdan, V. Rizea

Facultatea de Stomatologie și Farmacie, I.M.F. București

În ultimele decenii numeroase produse vegetale au fost cercetate în vederea utilizării lor sub formă de preparate farmaceutice cu extract total sau cu unele componente izolate și purificate, ba chiar cu drogul vegetal pulverizat (21).

Florile de *Matricaria chamomilla L.* (mușețel) au constituit obiectul de studiu al multor cercetători (3, 4, 5, 9, 12, 14, 17). Unul dintre autorii lucrării de față s-a ocupat cu obținerea de noi extracte din mușețel și a realizat forme farmaceutice cu acestea (6, 7). S-au preparat astfel comprimate cu extract moale, unguente cu 10% extract înglobat în bază lipofilă și bază hidrofilă, o pulbere cu 15% extract liofilizat.

Preparatele respective au corespuns condițiilor cerute de F.R. editia a IX-a (20) și se impunea și un studiu farmacodinamic asupra lor, comparativ cu o soluție extractivă apoasă și cu substanțe de referință (etalon).

Au fost studiate acțiunile : antispastică, antiinflamatoare și antiulceroasă și s-au făcut testări asupra toxicității acute, rezultatele urmînd să precizeze dacă în cursul procesului de obținere a extractelor și de preparare a formelor farmaceutice, anterior amintite, s-au păstrat multiple calități ale acestui remediu vegetal atît de mult folosit (1).

La recomandările din medicina populară se adaugă lucrările lui Breinlich (3, 4, 5) asupra poliacetilenelor ca și comunicările lui Jacovlev (13) cu privire la 1-α-bisabolol și ale multor altor cercetători referitoare la azulenele din mușețel (8, 14, 17, 18).

Deși unele componente s-au obținut prin sinteză, cum sînt azulenele, totuși produsul vegetal are eficacitatea și tolerabilitatea superioare componentelor luate separat, pentru că pare a fi o potențare între constituenții florilor de mușețel (5).

Și toxicitatea este mai scăzută, cu risc mic de apariție a reacțiilor adverse.

Țara noastră dispune de importante bazine de recoltare a mușețelului, care se remarcă prin conținut bogat în ulei volatil și chamazulene, cum sînt : Fălticeni, Tg. Ocna, Lipova, Timișoara, Pecica, Sebeș, Caransebeș, Sibiu, Iași, Bacău.

Consumul intern și cererile pentru export se asigură prin recoltare din flora spontană dar și din întinsele suprafețe cultivate (1, 15).

În scopul valorificării superioare a acestui produs vegetal s-au preparat extracte (7) și forme farmaceutice cu ele (6) și s-au făcut cercetările farmacodinamice cuprinse în această comunicare.

MATERIAL ȘI METODĂ

S-au utilizat soluții 1, 2 și 5% preparate din extract moale și un extract liofilizat din flori de *Matricaria chamomilla* și soluții extractive apoase din produsul vegetal, în aceleași concentrații.

S-au mai testat suspensii apoase (1, 2 și 5%) cu adaos de tween 80—0,25% — din comprimatele cu extract de mușețel și pulbere cu extract.

S-au aplicat tehnicile curente de cercetare în experimentările farmacodinamice, a căror descriere se va face succint la expunerea rezultatelor (11, 18).

REZULTATE

1. *Toxicitatea acută*

S-a determinat la șoareci, uniform repartizați după sex și greutate în loturi de cîte 5 animale, care au primit oral, după un post de 16 ore, doze cuprinse între 0,5—10 g pe kilocorp extract de mușețel.

Citirea mortalităților s-a făcut zilnic, iar totalizarea după 72 de ore, supravegherea lor continuîndu-se încă 5 zile.

Produsele respective sînt bine suportate de animalele tratate, nici un șoarece n-a murit chiar la doza de 10 g/kilocorp (tabelul I).

Tabelul I

Rezultatele cercetării acțiunii toxice a extractelor din flori de mușețel și a comprimatelor și pulberii cu extract

Preparat administrat	*Doza g/kg oral*	*Nr. șoareci din lot*	*Nr. animale moarte după*		*Mortalitate %*
			72 ore	*5 zile*	
Extract moale din flori de mușețel	0,100	5	0	0	0
	1	5	0	0	0
	5	5	0	0	0
	10	5	0	0	0
Extract liofilizat din flori de mușe el	0,100	5	0	0	0
	1	5	0	0	0
	5	5	0	0	0
	10	5	0	0	0
Comprimate cu extract moale	0,100	5	0	0	0
	1	5	0	0	0
	0,5	5	0	0	0
	10	5	0	0	0
Pulbere cu extract moale	0,100	5	0	0	0
	1	5	0	0	0
	5	5	0	0	0
	10	5	0	0	0

În continuarea cercetărilor s-au folosit pentru testări dozele de 250 și 500 mg/kilocorp extract (moale sau liofilizat) și echivalentul corespunzător din preparatele farmaceutice care le conțin.

2. *Acțiunea antispastică*

2.1. *Determinarea in vitro* pe intestin izolat de șobolan a stabilit că axtractul din flori de mușețel are efect antispastic musculotrop (reduce contracția produsă de clorura de bariu) și este puțin activ asupra contracției acetilcolinice (11).

Doza eficace 50% este egală cu 363 mcg/ml soluție în baie pentru extractul moale și de 660,7 mcg/ml pentru produsul obținut prin liofilizare.

Valori intermediare s-au obținut pentru comprimate și pulberea cu extract (tabelul II).

2.2. *Acțiunea antispastică in vivo* s-a cercetat pe șoareci albi, de ambele sexe, care după tratamentul cu extracte sau preparate, au primit suspensie de cărbune vegetal 5% cu sau fără adaos de $MgSO_4$ (15%) cu rol de stimulator al peristaltismului intestinal (11).

Tabelul II

Acțiunea antispastică a extractelor de mușețel a formelor farmaceutice cu extract și a papaverinei

Produs testat	in vitro	in vivo	
	DE 50 (mcg/ml)	*Scădere % a tranzitului intestinal*	
		normal	*stimulat*
Extract moale	363	22,50	14,48
Extract liofilizat	660	17,60	10,87
Comprimate cu extract moale	530	29,64	18,48
Pulbere cu extract 15%	603	22,24	11,08
Papaverină	10	40,78	32,12

La 15 minute după ultima administrare s-au sacrificat animalele, li s-a excizat intestinul subțire cu stomac și cec și s-au măsurat lungimea totală și distanța parcursă de pulberea inertă din intestin.

S-a calculat scăderea procentuală a vitezei de deplasare a conținutului intestinal.

Tranzitul normal a fost redus de extractul moale cu 22,50% și de cel liofilizat cu 17,60%. Comprimatele au avut o acțiune mai intensă, scăderea fiind de 29,64%, ca și pulberea cu liofilizate (22,24% scădere).

Papaverina, folosită ca substanță de referință a diminuat viteza tranzitului intestinal cu 40,78% (la doza de 10 mg/kilocorp).

Tranzitul stimulat de către $MgSO_4$ a fost mai slab influențat de tratamentul cu extracte (scăderea de 14,50% de extractul moale și 10,87% de către cel liofilizat, de 18,48% de comprimate și 11,08% de pulbere cu extract) față de papaverina (antispastic musculotrop etalon) scădere cu 32,12%.

3. *Acțiunea antiinflamatoare*

S-a studiat prin aplicarea a două metode :

3.1. *Acțiunea protectoare față de pleurezia experimentală* la șobolani narcotizați cu cloral hidrat, injectați intrapleural, după Boissier

și colab. (2), cu 1 ml aer și 0,3 ml soluție $AgNO_3$ 0,2% pentru a se produce o inflamație locală. Tratamentul s-a făcut cu 30 minute înainte cu extractele de mușețel (în doză de 500 mg/kilocorp oral) dar și cu cantitatea corespunzătoare dozei de extract de comprimat și respectiv din pulberea cu extract.

După 6 ore se sacrifică șobolanii și se recoltează lichidul exsudat din cavitatea toracică. Ca etaloane s-au folosit fenilbutazona și rutozidul în doze de 100 mg/kilocorp oral.

La animalele martor, volumul mediu al lichidului exsudat a fost de 3,40 ml/100 g animal. Tratamentul cu extractele de mușețel a produs scăderi cu 17,60% și respectiv 14,70%, iar la comprimate scăderea a fost de 32,35% — valoare superioară celei obținute pentru tratamentul cu rutozid și inferioară fenilbutazonei.

O acțiune mai redusă a produs pulberea cu extract liofilizat (scădere 17,60%) (tabelul III).

Tabelul III

Acțiunea antiinflamatoare în pleurezia experimentală la șobolan (ml/100 g animal)

Produsul administrat	*Doza mg*	*Volumul mediu de lichid exsudat/ml/100 g*	*Scădere % față de martor*
—	—	3,40±0,15	—
Extract moale	500	2,8±0,08	17,60
Extract liofilizat	500	2,90±0,11	14,70
Tablete cu extract moale	500	2,30±0,13	32,35
Pulbere cu extract moale	500	2,80±0,15	17,60
Rutozid	100	2,40±0,20	29,41
Fenilbutazonă	100	1,80±0,07	47,06

3.2. *Acțiunea asupra evoluției edemului labei* produs prin injectarea intraplantară de dextran la șobolani pretratați cu fenobarbital, s-a efectuat prin determinarea pletismometrică a dimensiunilor treimii inferioare a membrului posterior (11).

Extractele au fost administrate fie oral, fie s-au aplicat local cu ajutorul unor fragmente de tifon îmbibate în soluțiile lor 5% fixate pe zona respectivă. În paralel, s-au tratat alte loturi de șobolani cu unguentele cu extract 10% și cu bazele de unguent respective.

Un lot de animale a primit fenilbutazonă 100 mg/kilocorp iar la altul s-a aplicat un unguent cu hidrocortizon acetat 1%.

Tratamentul cu extracte de mușețel și unguentele respective a produs o reducere a edemului labei în primele două ore, apropiată de activitatea fenilbutazonei, dar inferioară corticosteroidului luat ca etalon. Efectul diminuă însă în următoarele trei ore și este mai mic decît cel produs cu substanțele antiinflamatoare de referință (tabelul IV).

4. *Acțiunea antiulceroasă*

4.1. *Efectul protector față de ulcerul experimental* produs de rezerpină la șobolan (3, 18).

S-a studiat pe animale ținute la post 18 ore, care la o oră după tratament cu extracte de *Chamomilla*, comprimate cu extract moale și acetazolamidă (100 mg/kilocorp oral) și soluție fiziologică de NaCl 9‰ primesc i.p. rezerpină 5 mg/kilocorp.

Sacrificarea s-a făcut după 24 de ore, iar mucoasa gastrică după excizarea stomacului și deschiderea pe linia marii curburi, s-a examinat cu lupa, notîndu-se numărul de ulcere, lungimea lor, aspectul lor (hemoragice sau nehemoragice) și s-a calculat media aritmetică a ulcerelor la fiecare lot.

Tabelul IV

Acțiunea extractelor, formelor farmaceutice și a fenilbutazonei asupra evoluției edemului labei de șobolan produs prin injectarea de dextran

Produsul administrat	*Cale de administrare*		*Creșterea % a volumului labei după:*			
	oral (mg/kg)	*local (pe labă)*	*1 oră*	*2 ore*	*3 ore*	*5 ore*
—	—		93	96	77,80	65,40
—	—	Comprese sol. NaCl 9‰	98	95	81,80	68,10
Extract moale	500	—	72	68	56	54
—	—	Comprese	68	62	80	75
—	—	Unguent (U/A) 10%	71	53	64	54
—	—	Unguent (A/U) 10%	82	80	74	76
Extract liofilizat	500	—	60	67	76	40
—	—	Comprese	68	59	72	51
Comprimate cu extract	500	—	63	73	80	52
Pulbere cu extract	500	—	70	65	76	58
Fenilbutazonă	100	—	65	50	60	55
Sol. extractivă apoasă	—	Comprese	75	66	69	56
Bază unguent U/A	—	Local	81	78	68	75
Bază unguent A/U	—	Local	89	70	65	69
Hidrocortizon acetat 1%	—	Local	56	58	50	41

Față de martori, care au avut un număr mediu de 6,50 ulcere pe șobolan, tratamentul cu toate formele ce conțineau extract din mușețel a scăzut numărul de ulcere la 4,25—5/șobolan, ceea ce relevă o acțiune protectoare, care însă este mai scăzută decît a substanței de referință (acetazolamidă numai 3,25 ulcere/șobolan) (tabelul V).

Tabelul V

Acțiunea antiulceroasă a extractului moale și a comprimatelor cu extract și a acetazolamidei față de ulcerele produse de rezerpină, la șobolan

Produsul administrat	*Sub 1 mm*	*1—3 mm*		*Peste 3 mm*	*Total*	*Media pe șobolan*
		Hemoragice	*Nehemoragice*			
—	17	3	2	4	26	6,50
Extract moale	14	—	4	2	20	5
Comprimate cu extract	12	—	2	3	17	4,25
Pulbere cu extract	13	1	2	3	19	4,75
Acetazolamidă	9	—	3	1	13	3,25

4.2. *Acțiunea asupra activității secretorii gastrice* s-a testat la șobolani cu pilorul legat, după tehnica lui Shay (11).

Tratamentul s-a făcut numai cu extract moale, comprimate cu extract și acetazolamidă, înainte de operație.

Urmărirea în timp a efectului protector s-a făcut prin sacrificarea a 4—5 animale, din fiecare lot, la 4, 7, 14 și 18 ore de la ligaturarea pilorului.

Extractul de mușețel și comprimatele au avut un bun efect antiulceros (scăzînd numărul de ulcere/șobolan și volumul conținutului gastric, aciditatea liberă și totală) la 4 și 7 ore ; acțiunea este mult redusă la 14 și 18 ore.

DISCUȚII

Extractele din florile de *Matricaria chamomilla L.* și-au păstrat proprietățile componentelor active, așa cum a reieșit din toate investigațiile noastre, iar toxicitatea acută n-a fost ridicată în urma procedeelor utilizate la prepararea lor.

Efectele lor, descrise de literatura consultată, s-au menținut, adică au avut acțiune antispastică, datorată azulenelor, uleiului esențial, flavonelor etc., au redus procesele inflamatorii prin prezența poliacetilenelor și a restului principiilor active și au diminuat apariția ulcerelor gastrice la șobolan prin acțiunea compoziției lor complexe (5, 9, 12, 13, 16, 17).

Potența acestor acțiuni este superioară unei soluții extractive apoase de mușețel (ceai) justificată printr-o cantitate mai mare în principii active în extract în comparație cu produsul vegetal.

Utilizarea mai ales a comprimatelor cu extract moale este deosebit de convenabilă pentru bolnavi, avînd un volum mic, fiind conservabile și ușor de administrat.

Unguentele cu extract de mușețel sînt recomandate îndeosebi în procese inflamatorii de diferite cauze și mai ales în edemele de origine alergică, efectul lor producîndu-se în primele etape, în care are loc o eliberare mai mare de autacoide, între ele fiind predominantă histamina.

CONCLUZII

Extractele din florile de mușețel (moale și liofilizat) au :

— toxicitate acută redusă ;
— efect antispastic musculotrop ;
— acțiune antiinflamatoare moderată ;
— activitate protectoare în ulcerul gastric experimental.

Toate acestea conduc la recomandarea preparării lor și condiționarea sub formă de comprimate și unguente.

BIBLIOGRAFIE

1. BAICU GRAZIELA — Practica farmaceutică, 1972, 3, p. 181.
2. BOISSIER I. R., LWOFF I. M., HERTZ I. — Thérapie, 1970, 25, 1, 43.
3. BREINLICH J. — Dtsch. Apoth. Ztg., 1966, 19, 20, 698.
4. BREINLICH J. — Dtsch. Apoth. Ztg., 1967, 20, 19, 1795.
5. BREINLICH J. — Arzneimittel forschung., 1968, 18, 4, 429.
6. CARATA ANA — Teză de doctorat, I.M.F. București, 1979.
7. CARATA ANA — Practica farmaceutică, 1983, 47.
8. CONSTANTINESCU GR. D., HAȚIEGANU ELENA — Plantele medicinale. Edit. Medicală, București, 1980.
9. DAVID A., DAVID L., DAVID M. F. — Pharm. Zentr. Deutsch., 1960, 90, 9, 529.

10. DOBRESCU D. — Farmacoterapie, Edit. Medicală, Bucureşti, 1981.
11. DOBRESCU D., CRISTEA ELENA, MURGU LUCIA, CRISTEA AURELIA — Farmacodinamie — lucrări practice, Litografia I.M.F. Bucureşti, 1973.
12. HÖRHAMMER L., WAGNER H., SALFNER R. Arzneimittel, forschung., 1963, 13, 1, 33.
13. JAKOVLEV V. şi colab. — Arzneimittel forschung, 1969, 19, 4, 615.
14. KRISTEN C., SCHMIDT W. — Arch. Pharmazie, 1957, 27 (8—9), 105.
15. RETEZEANU MARIA, BOJOR O. — Practica farmaceutică, 1972, 1, 65.
16. STROESCU V. — Bazele farmacologice ale practicii medicale, Edit. Medicală, Bucureşti, 1986.
17. SZALONTAI M. şi colab. — Acta Pharm. Hung., 1976, 46, 5—6, 232.
18. THIELLE K. — Arzneimittel forschung, 1969, 19, 11, 1 878.
19. TURNER R. — Screening methods in pharmacology, Acad. Press. Londra, 1965.
20. * * * — Farmacopeea Română, ed. a IX-a, Edit. Medicală, Bucureşti, 1976.
21. * * * — Produse farmaceutice folosite în practica medicală, Edit. Medicală, Bucureşti, 1982.

Articol intrat în redacţie la 26.II.1988.

Indicele de clasificare : 615.32—015:615.733.79

CRONICĂ

Simpozion de Farmacie

În zilele de 30 şi 31 octombrie 1987 a avut loc la Institutul de Medicină şi Farmacie din Iaşi, simpozionul de farmacie cu tema : *„Actualităţi şi perspective în metodologia de control a medicamentului"*, organizat de Secţia farmacie a U.S.S.M., Filiala Iaşi, în colaborare cu Facultatea de Farmacie şi Oficiul Farmaceutic Iaşi.

Simpozionul a fost dedicat Conferinţei Naţionale a P.C.R. şi Celei de a 40-a aniversări a proclamării Republicii.

Cuvîntul de deschidere a fost rostit de conf. dr. Victor Năstasă, preşedintele Secţiei Farmacie a U.S.S.M. — Filiala Iaşi.

Au prezentat cuvinte de salut : prof. dr. Lorica Gavriliţă, rectorul Institutului de Medicină şi Farmacie Iaşi, conf. dr. Ana Stratone, secretarul Comitetului P.C.R. al I.M.F. Iaşi, prof. dr. doc. Gh. Bădărău, preşedinte al U.S.S.M. Filiala Iaşi, prof. dr. I. Ciulei, vicepreşedintele Societăţii de Farmacie din R.S.R., prof. dr. Elena Curea, prorector al I.M.F. Cluj-Napoca, ing. V. Munteanu, directorul întreprinderii da Antibiotice Iaşi.

Totodată s-a prezentat şi vizitat expoziţia de medicamente realizate de Laboratorul de Microproducţie al Facultăţii de Farmacie Iaşi şi Laboratorul Galenic al Oficiului Farmaceutic Iaşi.

Au participat la simpozion cadre didactice, cercetători ştiinţifici, farmacişti, chimişti, medici, biologi etc., din institutele de medicină şi farmacie din ţară, precum şi din alte institute de învăţămînt superior, Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului şi Cercetării Farmaceutice şi alte institute de cercetări de profil din reţeaua farmaceutică şi din întreprinderi de medicamente din localităţile : Bucureşti, Iaşi, Cluj-Napoca, Timişoara, Tg. Mureş, Galaţi, Craiova, Bacău, însumînd circa 300 participanţi.

Au fost prezentate 5 referate generale, cu următoarele titluri :

1. Metode analitice în studii de stabilitate a medicamentelor — Elena Curea (I.M.F.—Cluj-Napoca).

2. Coordonate actuale în metodologia de control a medicamentului natural — Em. Grigorescu (I.M.F. Iaşi).

3. Controlul microbiologic al medicamentului ; actualităţi şi perspective — Natalia Stavri, C. Radu (I.M.F. Iaşi), Georgeta Grosu (Of. Farm. Iaşi), V. Atudorei (Intr. Terapia Cluj-Napoca).

4. Realizări și perspective în metodologia de control fizico-chimic a medicamentului — M. I. Lazăr, V. Dorneanu, Maria Stan, Maria Miftode, Doina Lazăr (I.M.F. Iași).

5. Noi aspecte în metodologia de control a unor materii prime și produse finite farmaceutice — V. Năstasă (I.M.F. Iași).

În cadrul ședințelor de comunicări din cele două zile au fost prezentate 80 de lucrări științifice, toate fiind axate pe tematica simpozionului.

Rezultatele acestor lucrări științifice aducînd noutăți în temele respective, au suscitat un interes deosebit din partea auditoriului, antrenînd la discuții o serie de participanți : prof. dr. doc. I. Ciulei, prof. dr. Em. Grigorescu, prof. dr. Elena Curea, conf. dr. M. Cotrău, conf. dr. Natalia Stavri, conf. dr. Adriana Popovici, biolog V. Atudorei, conf. dr. S. Leucuța, conf. dr. V. Năstasă, farm. E. Rusu, dr. C. Mungiu etc.

Din materialele informative prezentate în referatele generale, care au reușit să contureze cadrul acestei teme, și din cele 80 de lucrări științifice comunicate de diverși specialiști din întreaga țară, cît și din interesantele discuții purtate pe marginea materialelor prezentate, s-au desprins o serie de concluzii ce reprezintă importante direcții de activitate pentru viitor în acest domeniu. Dintre aceste concluzii menționăm :

1. Introducerea de metode specifice de control a medicamentelor intrate în terapeutică, realizate de industrie, cît mai ales cele obținute prin microproducție.

2. Dezvoltarea cercetărilor cu privire la formularea condițiilor optime de stabilitate a noilor medicamente.

3. Evidențierea substanțelor contaminate din materiile prime utilizate la obținerea medicamentelor, prin metode specifice, sensibile și reproductibile.

4. Evidențierea compușilor intermediari cu acțiune nocivă, rezultați în procesul de sinteză a medicamentului și care contaminează produsul farmaceutic finit.

5. Identificarea contaminanților nebacterieni proveniți din procesul tehnologic de prelucrare și condiționare a medicamentului și prezența în acesta.

6. Controlul produselor farmaceutice stocate, conservate sau difuzate în recipiente de metal și materiale plastice, cu scopul identificării unor compuși rezultați din interacțiunea acestora cu medicamentul respectiv.

7. Dezvoltarea și actualizarea metodologiei de control a medicamentului natural în general și în special a celui vegetal, a cărui pondere se află pe o linie evident ascendentă.

8. Extinderea cercetărilor de biodisponibilitate a preparatelor farmaceutice în scopul stabilirii formelor optime de administrare și condițiilor de calitate superioară.

9. Generalizarea controlului biologic la toate formele farmaceutice obligatorii și neobligatorii sterile.

10. Dezvoltarea metodologiei de control fizico-chimic al medicamentelor prin introducerea unor metode de înaltă performanță analitică, utilizînd aparatură corespunzătoare.

11. Dotarea laboratoarelor de control al medicamentului de la nivelul oficiilor farmaceutice cu aparatură, reactivi, materiale, animale de laborator etc., în vederea realizării unui control complex al medicamentului și la acest nivel.

12. Dezvoltarea procesului de perfecționare a cadrelor de specialitate din rețeaua farmaceutică, prin cursuri postuniversitare diversificate, în vederea specializării în controlul fizico-chimic, chimic și biologic al medicamentului.

Conf. dr. *V. Năstasă*, I.M.F. Iași

Studiul acţiunii inhibitoare asupra microorganismelor a 2-arilsulfonamido-2-tiono-5, 5-dimetil-1, 3, 2-dioxafosforinanilor

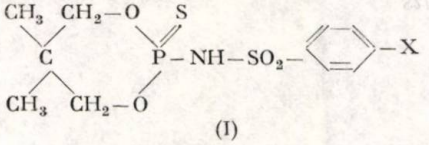
V. Chiorean *, I. Feneşan **, A. Hantz **,
Al. Al. Alexandri ***, R. Pop *

REZUMAT

2-arilsulfonamido-2-tiono-5,5-dimetil-1,3,2,-dioxafosforinanii (I) au fost supuşi testării acţiunii inhibitoare asupra a opt tulpini bacteriene şi a unei tulpini din grupa fungilor, determinîndu-se efectul microbiostatic prin metoda difuzimetrică. Activitate maximă au manifestat compuşii Cl- şi Br-aril substituiţi. Solvenţii mai puţin polari favorizează acţiunea inhibitoare asupra microorganismelor. S-au stabilit relaţii cantitative de tip Hansch, între activitatea antimicrobiană şi structura chimică a substanţelor.

Antimicrobiene

2-arilsulfonamido-2-tiono-5,5-dimetil-1, 3, 2-dioxafosforinanii (I) recent sintetizaţi (1), prezintă o grupare tiofosforilică ciclică legată de un rest arilsufonamidic para-substituit.



(I)

X	OCH_3	CH_3	H	F	Cl	Br
compus	*a*	*b*	*c*	*d*	*e*	*f*

Pentru aceşti compuşi *a*—*f* a fost dovedită existenţa unui echilibru tautomer tionamidic-tiolimidic (fig. 1).

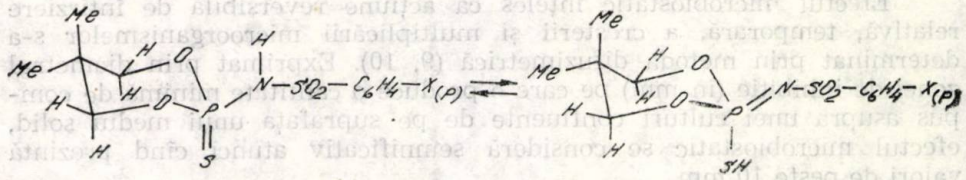


Fig. 1

* Institutul de Medicină şi Farmacie Cluj-Napoca.
** Institutul de Chimie Cluj-Napoca.
*** Institutul de Cercetări pentru Protecţia Plantelor Bucureşti.

În acest echilibru, conform spectrelor IR, ^{1}HRMN, ^{31}PRMN, atît în stare solidă cît și în soluție CCl_4, $CDCl_3$ forma tionamidică (I') predomină aproape în exclusivitate.

Între valorile constantelor de aciditate pK_a ale compușilor *a—f* și constantele de substituent σ-Hammett s-a stabilit o corelație liniară (ecuația Hammett-Ismailov) (1).

Ținînd cont de activitatea biologică insecticidă, fungicidă, erbicidă, chemosterilantă, bactericidă a compușilor tiofosfororganici în general, precum și de binecunoscuta activitate antimicrobiană a sulfonamidelor (2—7), prezenta interes testarea activității biologice a sulfonamidelor tiofosforilice sintetizate.

Experiențe preliminare privind activitatea insecticidă (insectă test *Tibolium confusum*) și fungicidă (ciuperci test *Pythium debarianum, Fusarium roseum, Var. graminearum, Botrytis cinerea, Erysiphe gramminis*) au dovedit că 2-arilsulfonamido-2-tiono-5,5-dimetil-1,2,3-dioxafosforinanii sintetizați *a—f* prezintă un anumit potențial biologic (8).

Lucrarea de față își propune testarea activității antimicrobiene și antifungice a compușilor *a—f* din clasa 2-arilsulfonamido-2-tiono-5,5-dimetil-1,3,2-dioxafosforinanilor (I) și stabilirea corelației structură chimică — efect biologic, problemă ce prezintă interes din punct de vedere teoretic (7).

MATERIAL ȘI METODE

Activitatea antimicrobiană a 2-arilsulfonamido-2-tiono-5,5-dimetil-1,3,2-dioxafosforinanilor *a—f* a fost testată prin determinarea efectului microbiostatic al acestora asupra a opt tulpini bacteriene (1—8) și a unei tulpini din grupe fungilor (9) :

1. *Staphylococcus aureus*
2. *Staphylococcus epidermidis*
3. *Streptococcus pyogenes*
4. *Sarcina lutes*
5. *Bacillus subtilis*
6. *Escherichia coli*
7. *Proteus vulgaris*
8. *Pseudomonas aeruginosa*
9. *Candida albicans*

Efectul microbiostatic înțeles ca acțiune reversibilă de întîrziere relativă, temporară, a creșterii și multiplicării microorganismelor s-a determinat prin metoda difuzimetrică (9, 10). Exprimat prin diametrul zonei de inhibiție (în mm) pe care o produce o cantitate minimă de compus asupra unei culturi confluente de pe suprafața unui mediu solid, efectul microbiostatic se consideră semnificativ atunci cînd prezintă valori de peste 10 mm.

Compușii (I) s-au utilizat în stare solidă, în soluție de acetonă (2 mg/ml), dimetilformamidă (2,5 mg/ml) și bicarbonat de sodiu (2,5 mg/ml) de pH=7,4.

S-a lucrat în cutii Petri de 12 cm diametru, folosind ca mediu de cultură solid geloza simplă (pentru bacteriile 1—2, 4—8), geloza ser (pentru streptococ 3) și mediul Sabouraud cu glucoză (pentru *Candida albicans* 9) cu pH=7,2.

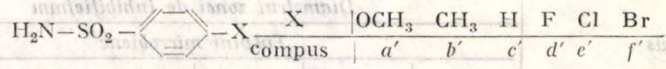
Microorganismele au fost cultivate în medii lichide (bulion simplu, bulion aer, mediu Sabouraud lichid). Cultura de 18 ore, după diluare (1/1000 *Escherichia coli, Proteus vulgaris* și *Pseudomonas aeruginosa*, 1/200 *Staphylococcus epidermidis*, 1/50 *Bacillus subtilis*, 1/10 *Candida albicans* și *Sarcina lutea*, cultura de *Streptococcus piogenes* rămînînd nediluată), a fost însămînțată prin inundarea mediului solid. După un contact de cîteva minute, excesul de lichid a fost îndepărtat prin aspirație și mediul însămînțat a fost uscat 15 minute la termostat cu capacul întredeschis.

După uscare s-au depus pe suprafața mediului cu o lingură circulară de 2 mm diametru cîte 500 μg compus solid, iar pentru soluțiile în acetonă, dimetilformamidă și soluția de bicarbonat s-au făcut godeuri de 4 mm în medie la intervale de 30 mm în care s-au introdus cu pipete gradate cîte 0,05 ml soluție (200 μg) soluția acetonică și 250 μg soluțiile în dimetilformamida și bicarbonat. Incubarea pentru bacterii s-a făcut la 37°C, iar pentru *Candida albicans* la 26°C. Rezultatele au fost citite după 24 ore.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Activitatea inhibitorie a compușilor *a—f* în stare solidă este prezentată în tabelul 1.

În scopul evidențierii modificării activității biologice unei arilsufonamide, prin introducerea în moleculă a unui rest tiofosforilic, s-a procedat la testarea, în paralel cu compușii *a-f*, a activității antimicrobiene a arilsufonamidelor (II), compușii *a'—f'*.



X	OCH_3	CH_3	H	F	Cl	Br
compus	*a'*	*b'*	*c'*	*d'*	*e'*	*f'*

Rezultatele acestor testări sînt prezentate în tabelul I.

Tabelul 1

Activitatea antimicrobiană a compușilor, a—f și a'—f' în stare solidă

Compusul	*Diametrul zonei de inhibiție/mm*								
	1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*	*9*
a	0	5	3	3	12	0	3	8	0
b	0	4	3	3	14	0	4	8	0
c	0	7	6	6	0	0	6	14	3
d	0	6	5	5	1	0	5	13	6
e	0	9	10	7	0	0	5	15	0
f	0	8	5	5	0	0	7	16	7
a'	0	0	0	5	0	0	3	12	0
b'	0	0	0	0	0	0	3	15	0
c'	0	0	5	0	0	0	6	12	7
d'	0	3	3	3	0	0	5	12	0
e'	0	3	4	4	14	0	7	15	6
f'	10	6	4	7	16	14	8	20	12

Acțiunea microbiostatică a compușilor *a—f* în soluție acetonică asupra tulpinilor microbiene 1, 2, 5, 6, 8 și 9 este prezentată în tabelul II.

Tabelul 3 prezintă aceeași activitate a compușilor *a—f* în soluție de dimetilformamidă.

Compușii *a—f* solviți în soluție de bicarbonat nu au prezentat activitate antimicrobiană.

Rezultatele obținute permit următoarele constatări :

— Compușii sintetizați au în general o activitate antimicrobiană mai scăzută față de derivații sulfonamidici corespunzători.

Tabelul 2

Activitatea antimicrobiană a compușilor *a—f* în soluție acetonică

Compus	Diametrul zonei de inhibiție/mm					
	Tulpini microbiene					
	1	*2*	*5*	*6*	*8*	*9*
a	8	12	8	6	5	0
b	8	10	9	5	5	0
c	8	12	12	10	7	0
d	10	10	10	7	8	5
e	12	16	13	10	8	7
f	8	9	9	8	5	0
Martor acetonă	0	0	0	0	0	0

Tabelul 3

Activitatea antimicrobiană a compușilor *a—b* în soluție de dimetilformamidă

Compus	Diametrul zonei de inhibiție/mm					
	Tulpini microbiene					
	1	*2*	*5*	*6*	*8*	*9*
a	0	0	0	0	8	8
b	0	0	0	0	0	0
c	0	0	0	0	12	12
d	0	0	0	0	12	0
e	0	0	0	0	15	12
f	0	0	0	16	16	16
Martor DFA	0	0	0	0	0	0

— Cele mai sensibile specii microbiene au fost *Pseudomonas aeruginosa* (față de compușii în stare solidă), *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* și *Bacillus subtilis* (față de soluțiile acetonice) și *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* (față de soluțiile în DFA).

— Cei mai activi compuși sînt cei substituiți cu Cl sau Br.

Creșterea activității antimicrobiene, în general, are loc paralel cu scăderea valorilor pK_a ale compușilor (1), în funcție de valorile σ-Hammett ale substituenților.

În majoritate (starea solidă, soluție acetonică) derivații clorurați au prezentat o activitate mai ridicată ca cei bromurați.

Substituent X	OCH_3	CH_3	H	F	Cl	Br
pK_a	1,801	1,685	1,503	1,436	1,262	1,254
σ—Hammett	−0,268	−0,17	0	0,062	0,227	0,232

Deşi solubilitatea compuşilor *a—f* în apă este scăzută, activitatea lor în stare solidă denotă o difuzibilitate ridicată în mediul de cultură. Activitatea antifungică a fost constatată numai în soluţiile de DFA.

Comparînd activitatea antimicrobiană a celor trei soluţii (acetonă, DFA, bicarbonat), reiese că efectul cel mai ridicat îl are soluţia în acetonă, deci cea mai puţin polară, soluţia cea mai polară (bicarbonat) neavînd practic nici o activitate antimicrobiană. Avînd în vedere echilibrul tautomer în care se află compuşii (I) *a—f* şi favorizarea uneia din formele tautomare la dizolvarea într-un solvent de anumită polaritate (10), diferenţa în activitatea biologică este posibil de atribuit ponderii formei tionice din echilibru, în soluţie de bicarbonat de sodiu, în care compuşii (I) sînt inactivi este prezent anionul ambident corespunzător acestor compuşi, cu structura I‴ (fig. 2).

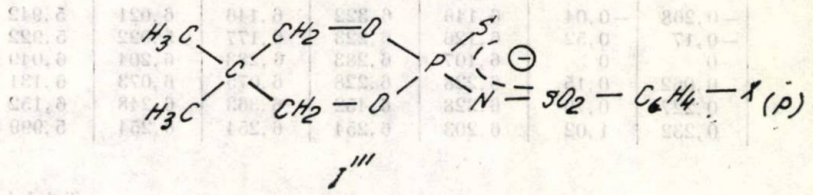


Fig. 2

CORELAREA ACTIVITĂŢII ANTIMICROBIENE CU STRUCTURA CHIMICĂ

În vederea stabilirii unor relaţii cantitative între activitatea antimicrobiană şi structura chimică, datele experimentale obţinute prin metoda difuziei le-am adus într-o formă adecvată unor relaţii de tip Hansch (12), şi anume sub forma 10 g 1/C, unde C reprezintă concentraţia molară a substanţei testate, necesară pentru realizarea unei zone de inhibiţie cu diametrul de 10 mm.

Studiul teoretic l-am efectuat separat în cazul utilizării substanţei în stare solidă (tabelul 4) respectiv soluţia acetonică (tabelul 5).

În corelare s-au utilizat doar rezultatele obţinute pe acele tulpini bacteriene pentru care toate substanţele testate au prezentat activitate şi anume : pentru substanţa în stare solidă, tulpinile 2, 3, 4, 7, 8, iar pentru soluţia acetonică tulpinile 1, 2, 5, 6 şi 8.

Tabelul 4

Valorile 10 g 1/C şi parametri σ şi π pentru compuşii *a—f* în stare solidă

Compus	*Parametri*		— 10 *g C* *Tulpini microbiene*				
	σ	π	*2*	*3*	*4*	*7*	*8*
a	−0,268	−0,04	5,544	5,322	5,322	5,322	5,748
b	−0,17	0,52	5,427	5,302	5,302	5,427	5,728
c	0	0	5,651	5,584	5,584	5,584	5,952
d	0,062	0,15	5,608	5,529	5,529	5,529	5,944
e	0,227	0,70	5,805	5,851	5,696	5,550	6,026
f	0,232	0,102	5,805	5,601	5,601	5,747	6,106

Rezultatele analizelor de regresie sînt prezentate în tabelele 6 și 7. Pentru fiecare tulpină bacteriană în parte am prezentat 3 relații :

— o relație lineară simplă față de constanta de substituent σ- Hammett ;

— relația lineară multiplă față de constante de substituent σ- Hammett și constante de substituent π ;

Tabelul 5

Valorile 10 g 1/3 și parametri σ și π pentru compușii *a—f* în soluție acetonică

Compus	*Parametri*		*— 10g C*				
	σ	π	*Tulpini microbiene*				
			1	*2*	*5*	*6*	*8*
a	−0,268	−0,04	6,146	6,322	6,146	6,021	5,942
b	−0,17	0,52	6,126	6,223	6,177	5,922	5,922
c	0	0	6,107	6,283	6,283	6,204	6,049
d	0,062	0,15	6,228	6,228	6,075	6,073	6,131
e	0,227	0,70	6,328	6,452	6,363	6,248	6,152
f	0,232	1,02	6,203	6,254	6,254	6,254	5,999

Tabelul 6

Rezultatele analizelor de regresie pentru compușii *a—f* în stare solidă

Tulpină bacteriană	*Ecuația de regresie*	*R**	*F***	*EV%****
2	$-\lg C = 0{,}650\sigma + 5{,}631$	0,896	2,7	66,7
	$-\lg C = 0{,}040\pi + 0{,}706\sigma + 5{,}644$	0,899	2,8	67,9
	$-\lg C = 0{,}385\pi^2 - 0{,}383\pi + 0{,}668\sigma + 5{,}663$	0,951	2,4	63,9
3	$-\lg C = 0{,}880\sigma + 5{,}519$	0,885	2,4	63,9
	$-\lg C = 0{,}156\pi + 1{,}099\sigma + 5{,}577$	0,917	3,5	73,5
	$-\lg C = 0{,}199\pi^2 + 0{,}021\pi + 1{,}118\sigma + 5{,}568$	0,924	1,5	63,5
4	$-\lg C = 0{,}721\sigma + 5{,}496$	0,924	3,9	75,7
	$-\lg C = 0{,}158\pi + 0{,}944\sigma + 5{,}554$	0,975	12,6	91,7
	$-\lg C = 0{,}036\pi^2 + 0{,}190\pi + 0{,}941\sigma + 5{,}556$	0,975	4,8	87,7
7	$-\lg C = 0{,}615\sigma + 5{,}518$	0,870	2,1	59,6
	$-\lg C = 0{,}035\pi + 0{,}566\sigma + 5{,}505$	0,874	2,2	60,5
	$-\lg C = 0{,}346\pi^2 + 0{,}273\pi + 0{,}533\sigma + 5{,}521$	0,920	1,4	61,5
8	$-\lg C = 0{,}707\sigma + 5{,}908$	0,958	7,4	86,2
	$-\lg C = 0{,}056\pi + 0{,}787\sigma + 5{,}929$	0,965	9,0	88,5
	$-\lg C = 0{,}326\pi^2 + 0{,}346\pi + 0{,}756\sigma + 5{,}943$	0,999	146,7	99,6

* R = coeficientul de corelare
** F = testul Fischer
*** EV% = variația explicată de parametrii introduși în corelare.

— o relație lineară în raport cu σ-Hammett și parabolică în raport cu π. Succesul corelării s-a apreciat pe baza indicilor statistici prezentați.

Avînd în vedere faptul că în toate ecuațiile stabilite, coeficientul constantei de substituent este pozitiv, putem afirma că favorabili unei activități antimicrobiene crescute vor fi substituenții pentru care σ este pozitiv și mare în valoare absolută, deci cei care vor determina un efect puternic atrăgător de electroni.

În ce privește lipofilicitatea substanței, introducerea constantei de hidrofobicitate π în corelare a dus la îmbunătățirea indicilor statistici, fapt ce denotă importanța acestei proprietăți în determinarea activității antimicrobiene. În toate corelațiile lineare (excepție tulpina 7, stare

Tabelul 7

Rezultatele analizelor de regresie pentru compușii *a—f* în soluție acetonică

Tulpina bacteriană	*Ecuația de regresie*	*R*	*F*	*EV%*
5	$-\lg C = 0{,}327\sigma + 6{,}237$	0,835	1,5	49,5
	$-\lg C = 0{,}058\pi + 0{,}398\sigma + 6{,}259$	0,866	2,0	58,4
	$-\lg C = -0{,}145\pi^2 + 0{,}071\pi + 0{,}412\sigma + 6{,}252$	0,895	1,0	50,2
6	$-\lg C = 0{,}509\sigma + 6{,}105$	0,816	1,3	44,4
	$-\lg C = -0{,}128\pi - 0{,}690\sigma + 6{,}152$	0,875	2,2	60,9
	$-\lg C = 0{,}293\pi^2 - 0{,}389\pi + 0{,}662\pi + 6{,}166$	0,891	0,97	61,3
8	$-\lg C = 0{,}328\sigma + 6{,}028$	0,701	0,64	15,2
	$-\lg C = -0{,}177\pi + 0{,}577\sigma + 6{,}094$	0,908	3,1	70,6
	$-\lg C = -0{,}277\pi^2 + 0{,}070\pi + 0{,}070\sigma + 6{,}081$	0,972	4,2	86,1

solidă) coeficientul lui π este negativ, deci favorabili unei activități biologice crescute sînt substituenții care au constanta de hidrofobicitate negativă, deci cei cu un caracter hidrofil mai pronunțat. S-ar putea ca acest efect să se datorească creșterii solubilității substanțelor studiate prin introducerea unor astfel de substituenți.

Ecuațiile parabolice în raport cu constanta de hidrofobicitate, deși conduc în general la creșterea coeficientului de corelare și a variației explicate, totuși ele nu sînt semnificative (excepție tulpina 8 în ambele procedee) deoarece testul Fisher este mai mic decît în corelația liniară. Acest lucru se datorește numărului mic de substanțe testate.

Pe de altă parte, numai în cazul tulpinilor 3 (stare solidă) și 5,8 (soluție acetonică), aceste ecuații reprezintă o curbă cu maxim, deci ecuații din care se poate obține o valoare optimă pentru constanta de hidrofobicitate necesară pentru o activitate antimicrobiană maximă ;

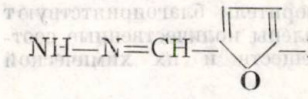
tulpina 3 stare solidă $\pi_{opt.} = 3{,}52$

tulpina 5 sol. acetonică $\pi_{opt.} = 0{,}24$

tulpina 8 sol. acetonică $\pi_{opt.} = 0{,}13$

Cu toate că numărul de substanțe este mic, se poate observa totuși influența substituentului X din compușii (I) asupra activității antimicrobiene, fiind posibilă stabilirea unor relații cantitative.

Mecanismul acțiunii inhibitoare asupra microorganismelor a compușilor (I) *a—f* nu este abordat. Se cuvine totuși remarcată similitudinea de situație cu manifestarea acțiunii fungicide în cazul structurii **YY'P(S)**—S—$(CH_2)_m$—A ; Y,Y'=OAlchil, SAlchil, NHAlchil ; n=0,1 ; A=Aril (13), sau a celei bactericide a compușilor de tipul $(C_2H_5O)_2P(S)$—



NH—N=CH— —NO_2 (4). Se presupune pentru toate aceste situații că partea tiofosforilică din moleculă joacă un rol de vehicul pentru gruparea biologic activă : restul tiolic, respectiv cel derivat de la nitrofural.

BIBLIOGRAFIE

1. FENEŞAN I., MUREŞAN V., BARABAŞ A., BOGDAN M. — Rev. Roum. Chim., 1984, 29, 9—10, 761.
2. ALMASI L. — Les composés thiophosphororganiques, p. 236, Masson, Paris, 1976.
3. EDMUNDSON R. S. LAMBIE A. J. — J. Chem. Soc., 1966, 1997, 2 001.
4. * * * — Brevet belgian 630.616 ; C.A. 60 144 (1964).
5. ZAKUSOV K. — Farmacologya, p. 432, Izdat. Meditsina, Moscova, 1966.
6. CHEMYMOL J. — Biol. med. Fr., 1963, 652, 257.
7. SIMITI I., SCHWARTZ I. — Structura chimică — activitate biologică, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1974.
8. LENNETTE E. H. — Manual of clinical microbiology, ed. a 3-a, p. 463, Am. Soc. Micro., Washington, 1980.
9. CIUPE M., CHIOREAN V. — Lucrări practice de microbiologie pentru studenţii Facultăţii de Farmacie a I.M.F. Cluj-Napoca, 1982, p. 32.
10. KABACINIK M. I., MASTRIUKOVA T. A., SIFOV A., MALENTIEVA T — Tetrahedron, 1960, 9, 10.
11. HANSCH C., FUJITA T. — J. Am. Chem. Soc., 1964, 86, 1 616.
12. MELNIKOV, GRAPOV — Zh. Vses. Khim. Obshestva im Mendeleeva, 1968, 13, 291.

Articol intrat în redacţie la 2.III.1987.

Indicele de clasificare : 615.779—092.257

SUMMARY

V. Chiorean, I. Fenesan, A. Hantz, Al. Al. Alexandri, R. Pop — THE STUDY OF THE INHIBITORY EFFECTS OF 2-ARYLSULPHENAMIDE-2-THIONE-5,5-DIMETHYL-1,3,2-DIOXAPHOSPHARINANES ON MICROBIAL GROWTH

2-Arylsulphonamido-2-thiono-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaphospharinanes (I) were tested with a view to evaluate their inhibitory effects on eight bacterial strains, as well as a fungal strain. The diffusimetric method was used for the determination of the microbacteriostatic effects. The maximal activity was found with the Cl—, and Br—aryl—substituted compounds. The less polar solvents enhance the inhibitory effects on microbial organisms. Quantitative relatioships were establishe l, of the Hansch type, between the antimicrobial activity and the chemical structure of these substances.

РЕЗЮМЕ

В. Киорян, И. Фенешан, А. Ганц, Ал. Ал. Александри, Р. Поп — ИЗУЧЕНИЕ ТОРМОЗЯЩЕГО НА МИКРООРГАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ 2-АРИЛСУЛЬФОНАМИДО-2-ТИОНО-5,5-ДИМЕТИЛ-1,3,2-ДИОКСАФОСФОРИНАНИЛОВ

2-Арилсульфонамидо-2-тионо-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринанилы (I) были подвергнуты пробе их тормозящего действия на восемь штаммов бактерий и на некоторые штаммы из группы крибков, определяясь их микробиостатическое действие с помощью диффузиметрического метода. Максимальную активность проявили Cl- и Br-арил замещенные соединения. Менее полярные растворители благоприятствуют тормозящему действию на микроорганизмы. Были установлены количественные соотношения между антибактериальной активностью этих веществ и их химической структурой.

Cercetări privind înlocuirea tensidului din import cu un emulgator semisintetic indigen în unguentul „Saliform"

Aneta Verbuță, Iuliana Giurgea, Mariana Voitcu

Disciplina de Tehnică farmaceutică, Facultatea de Stomatologie și Farmacie, Iași

REZUMAT *În intenția de a înlocui sistemul emulgent lanolină — săpun de potasiu din compoziția unguentului „Saliform" produs de Întreprinderea de Antibiotice Iași, printr-un emulgator gliceridic semisintetic indigen obținut prin hidrogenare și interesterificare din uleiul de floarea soarelui, s-au analizat: baza de unguent și unguentul vechi în comparație cu baza de unguent și unguentul nou, diferențiate numai prin natura tensidului.*

Astfel, s-au făcut cercetări asupra aspectului microscopic al unguentelor, asupra menținerii formei și dimensiunii particulelor de substanțe active încorporate și determinări reologice.

Rezultatele favorabile obținute la unguentul nou tip „Saliform" au determinat ca înlocuirea propusă de noi să fie introdusă în prepararea industrială.

Unguente
Emulgatori

Lărgirea gamei de substanțe auxiliare în tehnica farmaceutică se confundă cu ideea îmbunătățirii calității formelor farmaceutice precum și cu acela de abordare a unei noi direcții de valorificare economică superioară a resurselor naturale ale țării. În acest context am urmărit să apreciem integrarea unui emulgator semisintetic indigen în structura gelică a vaselinei, să analizăm compatibilitatea lui fizică cu salicilatul de metil, camfora, cloroformul și mentolul și să-l propunem industriei pentru înlocuirea sistemului emulgent: lanolină — săpun de potasiu, în unguentul antireumatic „Saliform".

MATERIAL ȘI METODĂ

Pentru atingerea scopului propus, s-a luat în analiză, comparativ, baza de unguent și unguentul „Saliform", după formula veche preparată de Întreprinderea de Antibiotice Iași, care folosea ca tensid amestecul lanolină 36% — săpun de potasiu 10% și baza de unguent cu care se prepară, de o perioadă recentă de timp, noul unguent „Saliform" care are ca tensid emulgatorul indigen luat în acest studiu. Formulările sînt detaliate în tabelul I.

Emulgatorul propus de noi este de natură gliceridică, obținut prin hidrogenare și interesterificarea uleiului de floarea soarelui, fiind caracterizat printr-o normă internă (8), iar sub aspect farmaceutic s-au făcut

Tabelul I

Bazele de unguent și unguentele respective tip „Saliform" cercetate, privind integrarea emulgatorului indigen

Ingredientul	*Formula*			
	1	*2*	*3*	*4*
Lanolina	36,25	—	—	—
Săpun de potasiu	9,63	—	—	—
Vaselină	16,30	44,6	—	44,6
EGs	—	17,0	—	17,0
Apa distilată	29,46	30,0	—	30,0
Acid salicilic	—	—	2,0	2,0
Salicilat de metil	—	—	3,75	3,75
Camfora	—	—	0,25	0,25
Cloroform	—	—	1,60	1,60
Mentol	—	—	0,80	0,80

Legenda : 1 — Baza veche a unguentului „Saliform"
2 — Baza nouă a unguentului „Saliform"
3 — Unguentul vechi „Saliform"
4 — Unguentul nou „Saliform"
EGS — Emulgatorul gliceridic semisintetic indigen

aprecieri de compatibilitate cu unele substanțe auxiliare și substanțe active utilizate în tehnologia unguentelor și supozitoarelor (5). Consistența solidă a emulgatorului îi asigură o bună stabilitate chimică la oxidare (hidrogenarea este avansată) (6).

La formulele 1—4 ale tabelului s-a determinat : pH-ul, omogenitatea, indicele de extensibilitate și curba de curgere care dă indicații asupra reologiei unguentelor (2, 3) și orientării în aprecierea integrării elementelor de bază în structura gelică a sistemului (4). La unguente s-a analizat omogenitatea microscopic, iar repartiția, forma și mărimea particulelor substanțelor active la conimetru cu instalație de proiecție Zeiss Jena (R.D.G.), care are o putere de mărire de 500 ori. Tehnica de lucru a fost descrisă într-o lucrare anterioară cu același profil de studiu (7).

Indicele de extensibilitate a fost evaluat după indicațiile studiului de sinteză privind acest parametru de caracterizare al calității unguentelor, raportat de A del Pozo (1).

Pentru aprecierea reovîscozității s-a determinat tensiunea tangențială care se notează cu τ (dyn/cm^2). Față de aceasta s-a urmărit viteza de alunecare a cilindrului în masa unguentului, numită și viteza de deformare, care se notează Dr (s^{-1}). Prin corelarea acestor doi parametri s-a obținut curba de curgere, caracteristică gelului unguentiform. Înregistrarea s-a făcut la vîscozimetrul rotațional „Rheotest", tip RV (R.D.G.). Determinările s-au efectuat la 25°C, prin termostatarea probelor. Cilindrul optim de forfecare a fost S_2, iar domeniul de înregistrare a fost DI, atît la baza și unguentul care au avut ca emulgator amestecul de lanolină — săpun de potasiu, cît și la baza sau unguentul care au avut ca tensid emulgatorul EGs.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

În tabelul II prezentăm valorile pH-ului probelor cercetate.

Emulgatorul indigen imprimă vaselinei un pH mai redus, comparativ cu cel imprimat de amestecul lanolină — săpun de potasiu.

Unguentele, datorită conținutului de acid salicilic, reușesc să anihileze pH-ul ridicat al bazelor, dînd valori apropiate de cele ale epidermului normal.

Tabelul II

pH-ul bazelor de unguent și al unguentelor tip „Saliform"

Formula conform tabelului I	*1*	*2*	*3*	*4*
pH-ul	7,9	7,0	4,7	4,19

La analiza microscopică a unguentului vechi „Saliform" se observă că particulele săpunului de potasiu, emulgator U/A asociat cu lanolina — emulgator A/U nu dau un aspect omogen în repartiția tuturor ingredientelor. Particulele de săpun au dimensiuni care depășesc limitele de suspendare în unguente, ele nu se integrează în structura gelică vaselină-lanolină.

Aceeași analiză efectuată pe unguentul nou „Saliform" arată o dispersie omogenă atît la 30% apă, cît și la soluția lipofilă de camfor, salicilat de metil și metanol.

În imaginile conimetrice se observă o dispersie semnificativ mai avansată a componentelor active și a apei în formularea nouă. Dacă particulele apei în unguentul vechi sînt cuprinse între 10 μm și 50 μm, în unguentul nou limitele sînt cuprinse între 1 și 5 μm.

Analiza extensibilității unguentelor poate fi făcută din datele tabelului III.

Tabelul III

Indicii de extensibilitate la 20°C și 25°C ai bazelor de unguent și unguentelor de tip „Saliform"

Unguentul conform tabelului I	Ie_1 *(mm)*			Ie_2 *(mm)*		
	a	*b*	$\bar{x}$	*a*	*b*	$\bar{x}$
1	272	272	272	288	206	297
2	210	210	210	275	225	225
3	297	288	290,2	306	351	328
4	462	484	473	495	514	506

Legendă: Ie_1 — indice de extensibilitate la 20°C
Ie_2 — indice de extensibilitate la 25°C
a, b — indicii de extensibilitate la cele două probe ale fiecărui unguent
$\bar{x}$ — indice e mediu de extensibilitate

Din tabelul anterior se constată că sistemul emulgator lanolină 36% — săpun de potasiu 10% conferă vaselinei în care a emulsionat aproximativ 80% apă, un indice de extensibilitate crescut față

de emulgatorul indigen adăugat aproximativ în cantitate de 35% față de vaselină, în care emulsionează aproximativ 80% apa. Acest comportament nu se menține la încorporarea substanțelor active de tip: salicilat de metil, camfor, mentol, cloroform. În acest ultim caz emulgatorul indigen imprimă un indice de extensibilitate care depășește pe cel imprimat de sistemul tensidic amintit. Apreciem aceasta pe seama unei miscibilități între emulgator și soluția cloroformică a substanțelor solide și cu cea a salicilatului de metil.

În figurile următoare prezentăm curbele de curgere ale probelor luate în studiu:

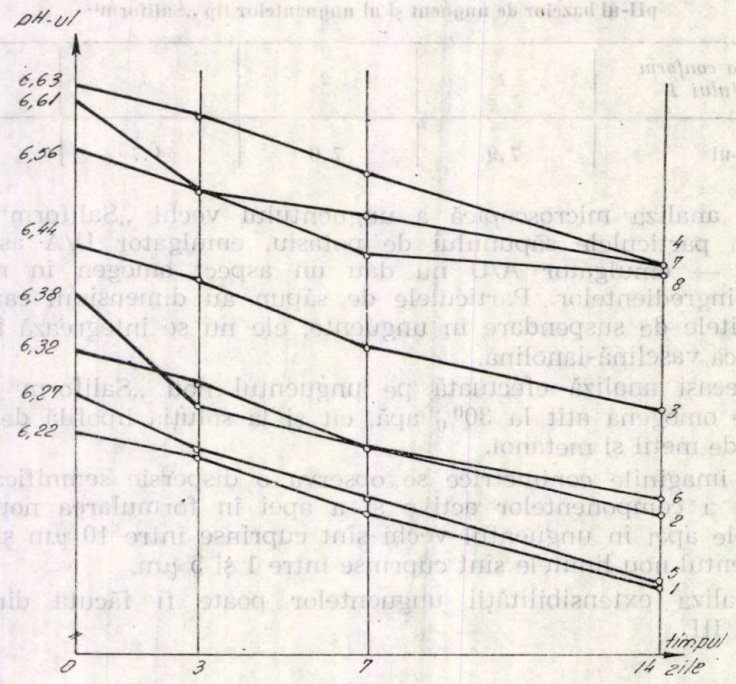


Fig. 1

Din analiza figurilor anterioare se constată că limitele de înregistrare ale domeniului D_1 de la baza de unguent preparată cu EGs sînt restrînse, fapt ce sugerează o tixotropie marcată a acestei baze.

Curbele de curgere ale ambelor unguente sînt caracteristice corpurilor pseudoplastice.

CONCLUZII

S-au cercetat comparativ sub aspect fizic calitățile bazei de unguent și ale unguentului tip „Saliform" în care s-a folosit ca agent emulgent un emulgator gliceridic indigen (EGs), față de baza de unguent și unguentul „Saliform" cu tensid constituit din sistemul lanolină — săpun de potasiu.

— pH-ul bazei de unguent și a unguentului tip „Saliform" preparat cu EGs se încadrează în limitele unei bune toleranțe cutanate.

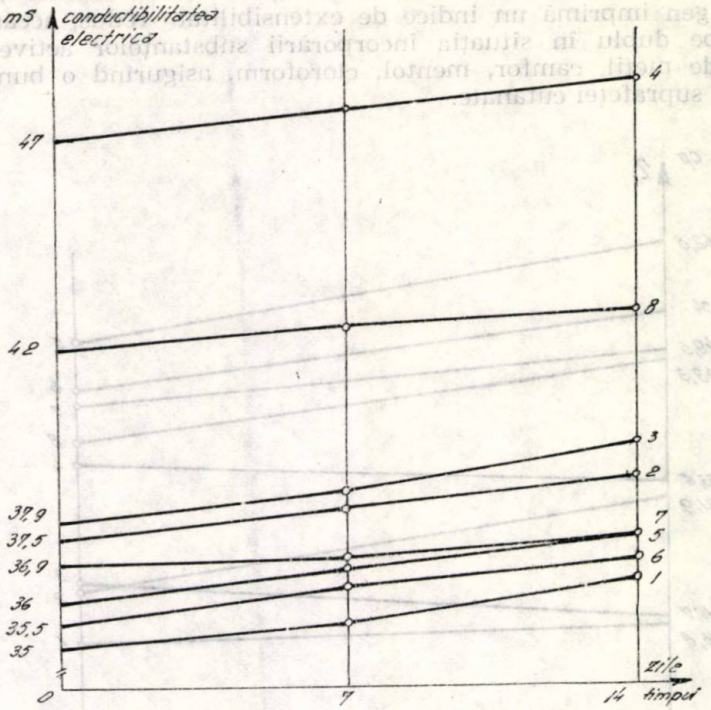


Fig. 2

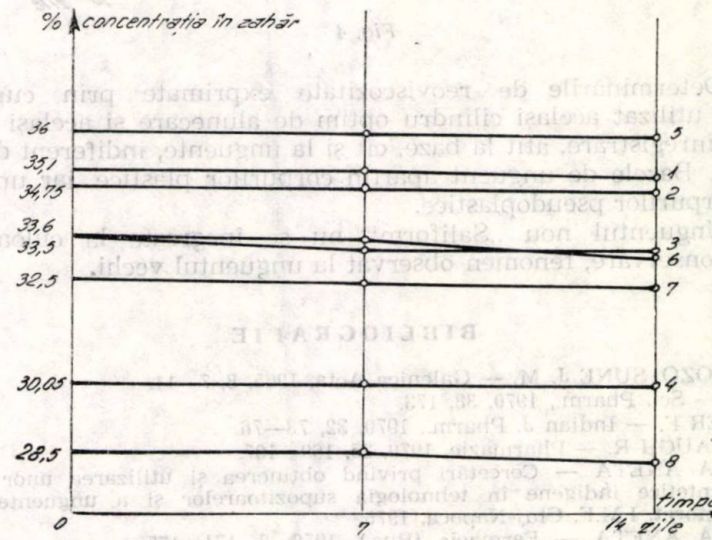


Fig. 3

— Omogenitatea unguentului „Saliform" la care s-a introdus EGs în locul sistemului tensidic lanolină — săpun de potasiu este bună mărimea particulelor decelate la conimetru este cuprinsă între 5—150 μm.

— Deşi la baza de unguent, a unguentului „Saliform", emulgatorul indigen imprimă un indice de extensibilitate redus, aceasta creşte la aproape dublu în situaţia încorporării substanţelor active de tip : salicilat de metil, camfor, mentol, cloroform, asigurînd o bună etalare la nivelul suprafeţei cutanate.

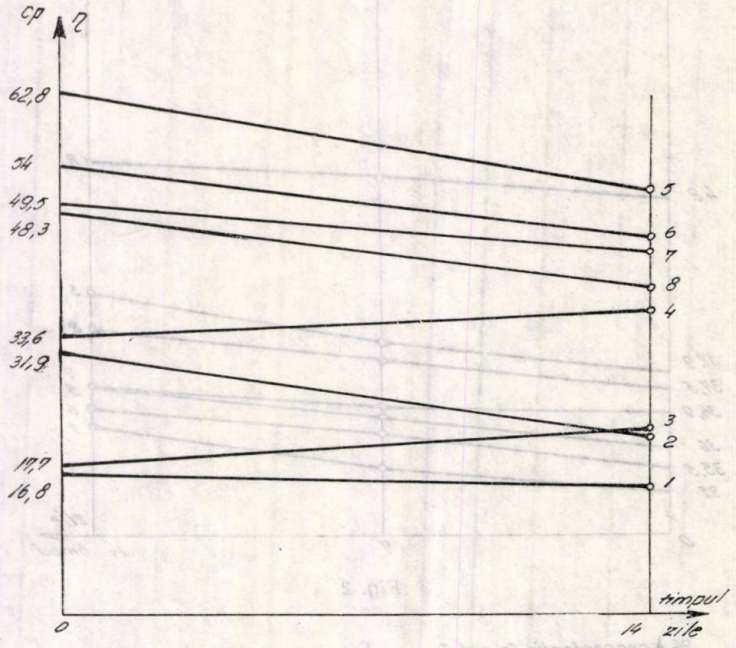


Fig. 4

— Determinările de reovîscozitate exprimate prin curbele de curgere a utilizat acelaşi cilindru optim de alunecare şi acelaşi domeniu optim de înregistrare, atît la baze, cît şi la unguente, indiferent de natura tensidului. Bazele de unguent aparţin corpurilor plastice, iar unguentele aparţin corpurilor pseudoplastice.

— Unguentul nou „Saliform" nu se înegreşte la culoare după 2 ani de conservare, fenomen observat la unguentul vechi.

BIBLIOGRAFIE

1. A DEL POZO, SUNE J. M. — Galenica Acta, 1965, 8, 7—11.
2. ERÖS I. — Sci. Pharm., 1970, 38, 173.
3. GSTIRNER F. — Indian J. Pharm., 1970, 32, 73—76.
4. HÜTENRAUCH R. — Pharmazie, 1970, 25, 169—187.
5. VERBUŢĂ ANETA — Cercetări privind obţinerea şi utilizarea unor gliceride semisintetice indigene în tehnologia supozitoarelor şi a unguentelor, Teză de doctorat, I.M.F. Cluj-Napoca, 1975.
6. VERBUŢĂ ANETA — Farmacia (Buc.), 1978, 3, 171—175.
7. VERBUŢĂ ANETA, VASILESCU MARIANA, VOITCU MARIANA, HURDUC C. — Farmacia (Buc.), 1983, 2, 84.
8. * * * — Norma Internă 1304—77, Centrala Uleiurilor, Bucureşti.

Articol intrat în redacţie la 26.XI. 1987.

Indicele de clasificare : 615.415.7 : 615.759

Cercetări spectrale în clasa acizilor fosfonici
VIII. Studiul spectral în IR al unor esteri fosfonici mono- și dietilici derivați de la unele aldehide aromatice

Gh. Zuchi, Ileana Petrescu, Rodica Popescu

Laboratorul de industria medicamentului,
Facultatea de Stomatologie și Farmacie, București

REZUMAT *S-a efectuat un studiu spectral în IR asupra 17 compuși din clasa esterilor fosfonici, mono- și dietilici, care a permis punerea în evidență a principalelor benzi de absorbție caracteristice grupărilor existente în structura acestora. Astfel, zona largă cuprinsă între 3 400 și 3 000 cm^{-1} caracterizează starea de amfioni a esterilor monoetilici ce presupune o asociere puternică între grupa hidroxil fosfonică și amină secundară. Apariția grupei $-NH_2^+$ se concretizează prin zona de absorbție cuprinsă între 2 700 și 2 400 cm^{-1}, însoțită de vibrațiile de deformare de la 1 620—1 615 cm^{-1}. Vibrațiile de valență de la 1 320—1 210 cm^{-1} 1 180—1 000 cm^{-1}, 980—920 cm^{-1}, 960—850 cm^{-1} și cele de deformație de 560—540 cm^{-1} se pot atribui, conform datelor din literatură, grupei P-O-C-alchil suprapuse peste grupa P=O. Nucleul benzenic o-substituit și p-substituit este prezent prin vibrațiile de la 760—740 cm^{-1} și respectiv 830—825 cm^{-1}, iar vibrațiile ν_{CH} în afara planului se găsesc între 640 și 600 cm^{-1}.*

Acidum phosphoricum
Spectrometrie

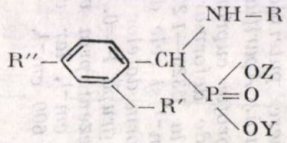
Pentru elucidarea structurii unor noi derivați sintetizați în această clasă (1), pe lîngă studiul spectral de rezonanță magnetică nucleară prezentat într-o lucrare anterioară (2), s-a efectuat și un studiu spectral în infraroșu asupra a 17 compuși din această serie, care ne-a permis să evidențiem benzile de absorbție ale principalelor grupe funcționale existente în structura acestora (tabelul I).

Sinteza noilor compuși a constat în obținerea bazelor Schiff prin condensarea benzaldehidei, o- și p-hidroxibenzaldehidei, o-clorbenzaldehidei, p-nitrobenzaldehidei și p-dimetilaminobenzaldehidei cu diferite amine ca de exemplu n- și izopropilamina, n- și izobutilamina, β-hidroxietilamina sau anilina. Iminele respective au fost condensate în continuare cu fosfitul de dietil (mol la mol), pe baia de apă timp de 30—80 ore și produșii finali, după recristalizare din diferiți solvenți organici, au fost studiați din punct de vedere spectral.

Înregistrările au fost efectuate la spectrofotometrele IR 71 și IR 75, prin metoda pastilizării în bromură de potasiu, iar atribuirile valorilor s-au făcut comparativ cu datele din literatură (3—7) (tabelul II).

Tabelul I

Esterii fosfonici mono- și dietilici



Nr. crt.	*R*	*R'*	*R''*	*Z*	*Y*	*Formula moleculară*	*G.M.*	*Denumirea*
1	$-CH(CH_3)_2$	OH	H	H	C_2H_5	$C_{12}H_{20}NO_4P$	273,26	Esterul monoetilic al acidului α-izopropilamino-o-hidroxibenzilfosfonic
2	$-CH_2CH_2CH_3$	H	OH	H	C_2H_5	$C_{12}H_{20}NO_4P$	273,26	Esterul monoetilic al acidului α-n-propilamino-p-hidroxibenzilfosfonic
3	$-CH(CH_3)_2$	H	OH	H	C_2H_5	$C_{12}H_{20}NO_4P$	273,26	Esterul monoetilic al acidului α-izopropilamino-p-hidroxibenzilfosfonic
4	$-CH_2CH_2CH_2CH_3$	H	OH	H	C_2H_5	$C_{13}H_{22}NO_4P$	287,29	Esterul monoetilic al acidului α-n-butilamino-p-hidroxibenzilfosfonic
5	$-CH_2-CH(CH_3)_2$	H	OH	H	C_2H_5	$C_{13}H_{22}NO_4P$	287,29	Esterul monoetilic al acidului α-izobutilamino-p-hidroxibenzilfosfonic
6	$-CH_2CH_2CH_3$	Cl	H	H	C_2H_5	$C_{12}H_{19}NO_3ClP$	291,71	Esterul monoetilic al acidului α-n-propilamino-o-clorbenzilfosfonic

7	$-CH(CH_3)_2$	Cl	H	C_2H_5	C_2H_5	$C_{14}H_{23}NO_3ClP$	319,76	Esterul dietilic al acidului α-izopropilamino-o-clorbenzilfosfonic
8	$CH_2CH_2CH_2CH_3$	Cl	H	H	C_2H_5	$C_{13}H_{21}NO_3ClP$	305,74	Esterul monoetilic al acidului α-n-butilamino-o-clorbenzilfosfonic
9	$-CH_2CH(CH_3)_2$	Cl	H	H	C_2H_5	$C_{13}H_{21}NO_3ClP$	305,74	Esterul monoetilic al acidului α-izobutilamino-o-clorbenzilfosfonic
10	$-CH_2CH_2OH$	H	H	H	C_2H_5	$C_{11}H_{18}NO_3P$	259,22	Esterul monoetilic al acidului α-N-(2-hidroxi-etilamino)-benzilfosfonic
11	$-CH_2CH_2OH$	OH	H	H	C_2H_5	$C_{11}H_{18}NO_4P$	275,22	Esterul monoetilic al acidului α-N-(2-hidroxi-etilamino)-o-hidroxibenzilfosfonic
12	$-CH_2CH_2OH$	H	$-N(CH_3)_2$	H	C_2H_5	$C_{13}H_{23}N_2O_3P$	302,30	Esterul monoetilic al acidului α-N-(2-hidroxi-etilamino)-p-dimetilaminobenzilfosfonic
13	$-CH_2CH_2CH_3$	N	NO_2	C_2H_5	C_2H_5	$C_{14}H_{23}N_2O_5P$	301,97	Esterul dietilic al acidului α-n-propilamino-4-nitrobenzilfosfonic
14	$-CH(CH_3)_2$	H	NO_2	C_2H_5	C_2H_5	$C_{14}H_{23}N_2O_5P$	301,97	Esterul dietilic al acidului α-izopropilamino-4-nitrobenzilfosfonic
15	$-CH_2CH_2CH_2CH_3$	H	NO_2	C_2H_5	C_2H_5	$C_{15}H_{25}N_2O_5P$	344,30	Esterul dietilic al acidului α-n-butilamino-4-nitrobenzilfosfonic
16	$-CH_2CH(CH_3)_2$	H	NO_2	C_2H_5	C_2H_5	$C_{15}H_{25}N_2O_5P$	344,30	Esterul dietilic al acidului α-izobutilamino-4-nitrobenzilfosfonic
17	$-C_6H_5$	H	H	C_2H_5	C_2H_5	$C_{17}H_{22}NO_3P$	319,33	Esterul dietilic al acidului α-fenilaminobenzil-fosfonic

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3 400	3 373	3 400	3 360	3 353	3 386	—	3 320	3 413	3 180
—	—	—	—	—	—	3 300	—	—	—
3 100— 3 060	3 113 —	3 100 —	3 060 —	3 100— 3 000	3 046 —	3 066— 3 013	3 040 —	3 066 —	3 080 —
2 980	2 960	2 973	2 953— 2 926	2 953	2 946	2 973	2 946	2 946	2 950
2 800	2 780	2 800	2 800	2 800	2 853	2 860	2 873	2 873	2 740
2 700— 2 300	2 707— 2 300	2 680— 2 300	2 713— 2 313	2 700— 2 300	2 700— 2 420	— 2 400	2 700— 2 500	2 733— 2 326	2 700— 2 500
1 610	1 613	1 620	1 626	1 613	1 620	—	1 620	1 620	1 615
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 580 1 460	1 586 1 453	1 607 1 400	1 607 1 466	1 560 1 473	1 586 1 433	1 580 1 400	1 586 1 433	1 607 1 407	1 510 1 420
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 380	1 360	1 320	1 380	1 380	1 380	1 386	1 380	1 375	1 380
1 200	1 213	1 207	1 213	1 226	1 233	1 233	1 226	1 207	1 210
1 100	1 173	1 173	1 180	1 166	1 186	1 173	1 186	1 199	1 190
1 100	1 099 1 080	1 140 1 080	1 107 1 086	— —	1 094 1 080	1 100 —	1 099 1 073	1 099 1 053	1 090 1 070
1 040	1 053	1 053	—	1 046	1 040	1 033	1 040	1 046	1 050
970 —	980 946	980 946	953 —	940 900	980 920	960 —	933 —	953 —	980 920
860 820	866 860	853 —	853 —	853 —	866 833	894 866	873 853	886 860	870 850
—	833	826	800	826	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	760 740	770 746	770 733	773 743	—
730 720	726	713	713	715	707	713	713	700	—
626	640 600	664 640	— 646	— 633	686 620	699 640	686 626	— 640	— —
550 515	553 —	566 513	573 507	— 540	— 560	573 500	— 560	573 520	— —
480	499 426	480 413	480 433	494	496 446	486 460	499 453	473	—

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Domeniul spectral cuprins între 4 000 și 2 000 cm^{-1}. Vibrațiile de valență redate printr-o zonă foarte largă cuprinsă între 3 400 și 3 000 cm^{-1} reprezintă o asociere între grupele —NH— și —OH alcoolice și fenolice. În cazul compușilor 7 și 17, care sînt esteri dietilici, lipsind această asociere, vibrațiile de valență de la 3 400 la 3 300 cm^{-1} ne redau prezența grupei —NH neasociată. În această zonă găsim și vibratiile de valență ν—CH din nucleul aromatic. Benzile cuprinse între 2 980 și 2 800 cm^{-1} se pot atribui vibrațiilor ν—CH_2 și ν—CH_3 simetrice și asi-

Tabelul II

benzilor de absorbție

11	*12*	*13*	*14*	*15*	*16*	*17*	*Atribuiri*
3 160	3 140	—	—	—	—	—	ν NH-asoc.
—	—	3 400	3 400	3 400	3 400	3 315	ν NH-neasoc.
3 080	3 060	3 080	3 060	3 040	3 080	3 040	ν CH-arom.
—	—	—	—	—	—	—	—
2 970	2 960	2 960	2 980	2 950	2 950	2 990—2 910	ν CH_2as. și sim.
2 780	2 760	2 720	2 800	2 800	2 780	2 870	ν CH_3as. și sim.
2 500—2 340	2 700—2 400	2 700—2 300	2 650—2 350	2 700—2 300	2 700—2 300	2 780—2 700	ν NH_2^+ supr. ν P(O) OH
1 615	1 615	—	—	—	—	—	δ NH_2^+
—	—	1 560	1 540	1 550	1 540	—	ν NO_2asim.
1 510 1 400	1 500 1 420	1 490 1 410	1 498 1 407	1 490 1 430	1 490 1 420	1 510 1 400	ν C—C ciclu δ CH_2
—	—	1 370	1 360	1 360	1 370	—	ν NO_2sim.
1 385 1 210	1 320 1 220	1 320 1 210	1 320 1 210	1 340 1 270	1 320 1 270	1 380 1 330 1 250 1 200	ν P—O—C-alchi-suprapuse peste ν P=O și ν $CH(CH_3)_2$
1 180	1 180	1 170	1 170	1 170	1 180	1 130 1 100	ν P=O
1 090 —	1 090 1 070	1 080	1 080	1 080	1 090 1 080	1 070 1 050	ν P—C-alchi
1 065	1 065	1 000	1 000	1 000	1 000	1 000	ν C—N
990 925	985 925	950 930	960 920	980 920	980 920	980 930	ν P=O
880 860	880 860	886 —	880 —	870 —	870 —	860 —	ν P—O—C-alchil
—	820	820	825	830	830	—	Nucleu p-substit.
765	—	—	—	—	—	780 760	Nucleu o-substit.
707	—	700	700	700	700	700	δ CH_2
— —	— —	— —	— —	— —	— —	— 640	ν CH— în afara planului
— —	— —	— —	— —	— —	— —	570 520	δ P=O
—	—	—	—	—	—	490 460	δ C—C nucleu

metrice din lanțul hidrocarbonat alifatic, iar zona redată printr-o absorbție foarte largă cuprinsă între 2 700 și 2 400 cm^{-1} reprezintă starea de amfioni caracterizată prin prezența grupei —NH_2^+ și —P(O)(OH).

Domeniul spectral cuprins între 2 000 și 1 500 cm^{-1}. Benzile de vibrație de la 1 620 la 1 615 cm^{-1} reprezintă vibrațiile de deformație ale grupei —NH_2^+ care însoțesc pe cele de valență de la 2 700 la 2 400 cm^{-1}. Tot în acest interval întîlnim vibrațiile de valență asimetrice ale grupei —NO_2 de la 1 560 la 1 540 cm^{-1} precum și vibrațiile ν C—C din nucleul benzenic de la 1 607—1 498 cm^{-1}.

Domeniul spectral cuprins între 1 500 și 1 000 cm^{-1}. Vibrațiile de valență ν_{sim} NO_2 sînt redate prin benzile de la 1 370—1 360 cm^{-1}, iar grupa —CH_2— prin vibrațiile de deformație δ CH_2 de la 1 475 la 1 400 cm^{-1}.

Grupa —P—O—C—alchil se caracterizează prin vibrațiile de valență de la 1 380 la 1 210 cm^{-1} care se suprapun atît peste cele ale grupei P=O, cît și a radicalului —CH$\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}$ (din izopropil și izobutil). Aceiași grupe li se pot atribui și vibrațiile de valență cuprinse între 1 180 și 1 000 cm^{-1} la care se adaugă și vibrațiile ν CN.

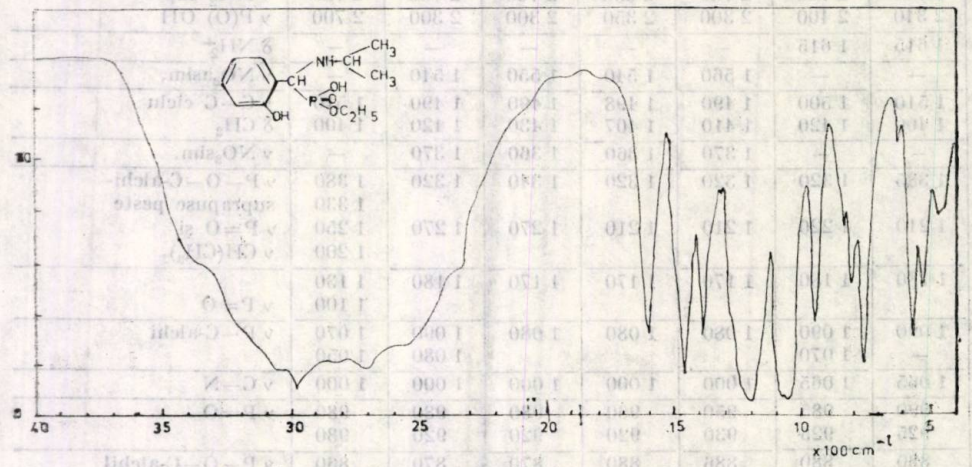


Fig. 1. — Spectrul în IR al compusului 1.

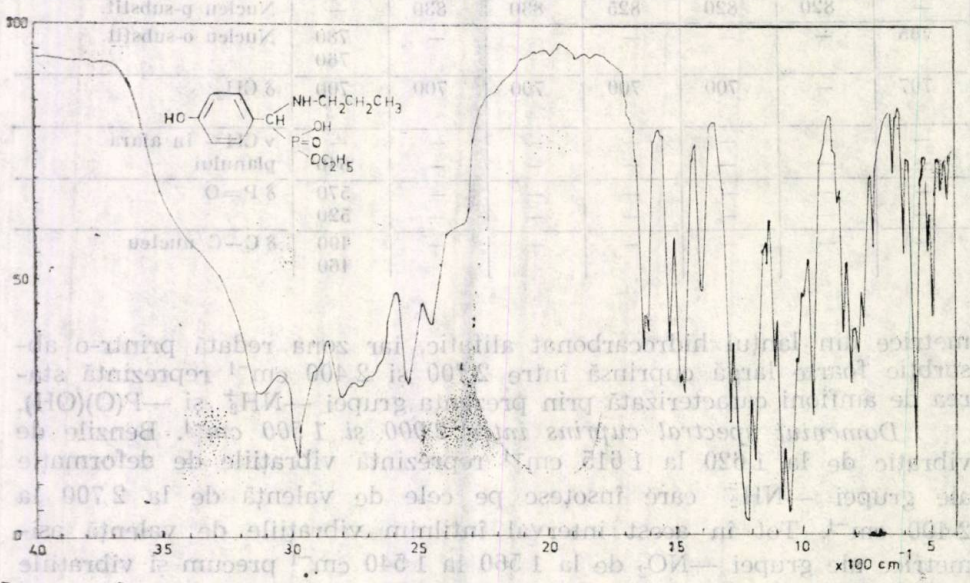


Fig. 2. — Spectrul în IR al compusului 2.

Domeniul spectral cuprins între 1 000 și 400 cm^{-1}. Grupa fosfonil se mai poate evidenția și prin vibrațiile de valență de la 990—920 cm^{-1} însoțită de cele ale grupei ν—P—O—C—alchil de la 866—853 cm^{-1}.

Vibrațiile nucleului p-substituit se află între 833—813 cm^{-1}, iar cele ale nucleului o-substituit între 760—745 cm^{-1}. Vibrațiilor de deformație ale grupei δ CH_2 li se pot atribui benzile de absorbție cuprinse între 726—700 cm^{-1}, iar cele γ CH în afara planului între 640—600 cm^{-1}.

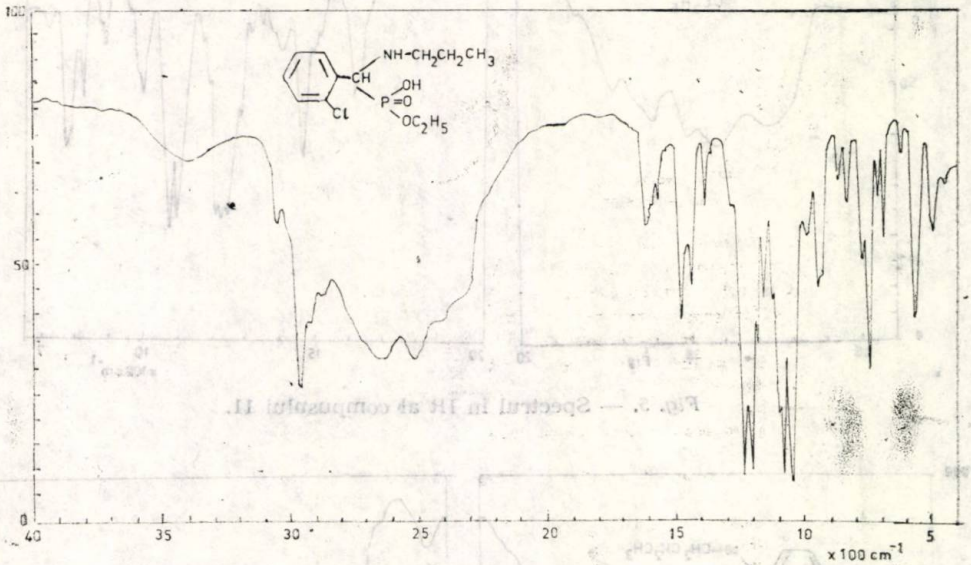


Fig. 3. — Spectrul în IR al compusului 6.

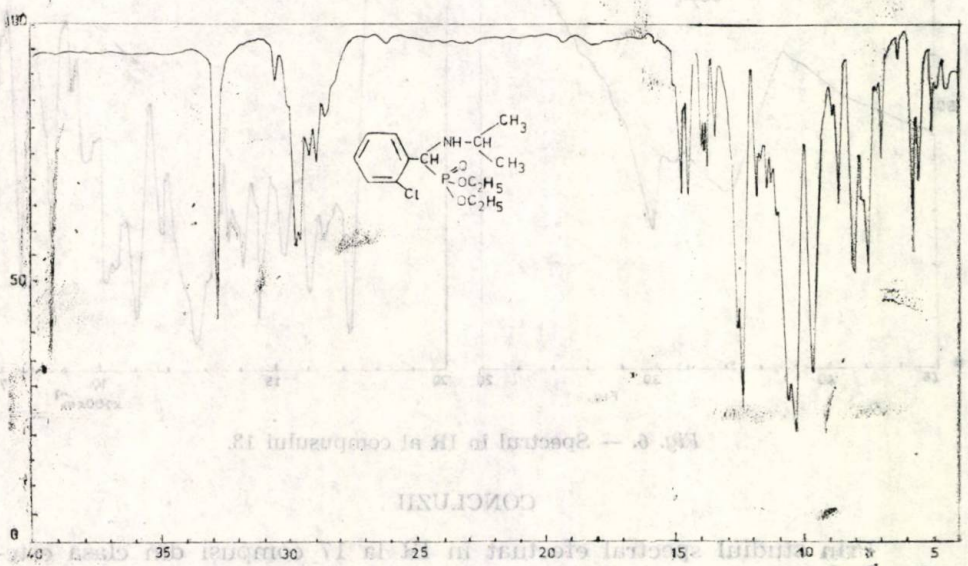


Fig. 4. — Spectrul în IR al compusului 7.

Grupa P=O mai poate fi caracterizată și prin vibrațiile de deformație δ P=O de la 553—500 cm^{-1}, iar cele δ C—C din benzen sînt prezente în zona 490—430 cm^{-1}.

Spre exemplificare redăm spectrele compușilor 1, 2, 6, 7, 11, 13.

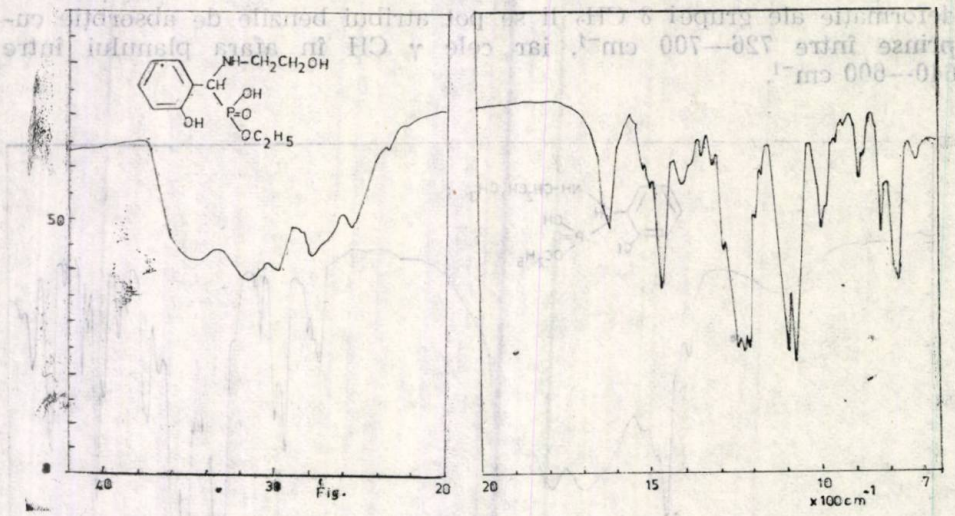


Fig. 5. — Spectrul în IR al compusului 11.

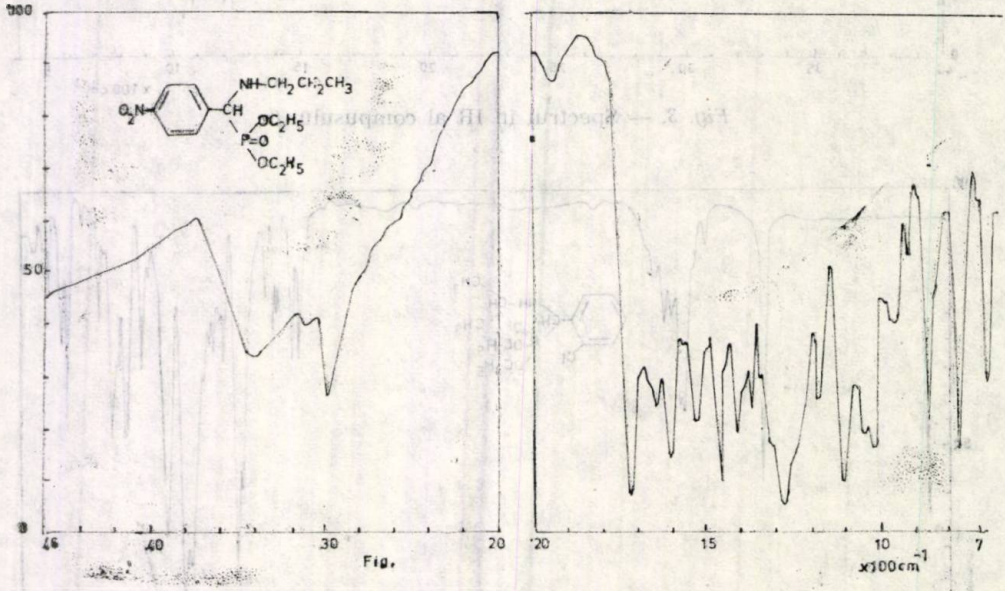


Fig. 6. — Spectrul în IR al compusului 13.

CONCLUZII

Prin studiul spectral efectuat în IR la 17 compuși din clasa esterilor fosfonici, mono- și dietilici, s-au pus în evidență benzile de vibrație ale principalelor grupe funcționale existente în structura molecu-

lară. Astfel, starea de amfioni sub care se află esterii monoetilici se caracterizează printr-o zonă foarte largă cuprinsă între 3 400 și 3 000 cm^{-1}, iar grupa $—NH_2^+$ prin vibrațiile de valență de la 2 700 la 2 400 cm^{-1} însoțite de cele de deformare de la 1 620 la 1 615 cm^{-1}. La esterii dietilici apare pregnant banda de la 3 400 la 3 300 cm^{-1} care caracterizează grupa —NH— neasociată cu hidroxilul din radicalul fosfonic sau fenolic.

Grupele —P—O—C-alchil și —P=O sînt redate prin vibrațiile de valență de la 1 320 la 1 210 cm^{-1}, 1 180—1 000 cm^{-1}, 980—920 cm^{-1}, 880—850 cm^{-1} și de cele de deformație de la 560 la 540 cm^{-1}. Vibrațiile caracteristice nucleului benzenic apar la 1 607—1 490 cm^{-1} pentru ν C=C, 1 450—1 420 cm^{-1} pentru δ CH_2 830—825 cm^{-1} pentru nucleul p-substituit, 760—740 cm^{-1} pentru nucleul ortosubstituit și cele de deformație de la 726 la 707 cm^{-1} (δCH_2), 640—600 cm^{-1} (γ CH în afara planului) și 490—426 cm^{-1} pentru δ C—————C.

BIBLIOGRAFIE

1. ZUCHI GH., VLAD Z., TUDOSE A. — Farmacia (Buc.), 1985, 33, 4, 245.
2. ZUCHI GH., CHIRALEU F. — Farmacia (Buc.), 1986, 34, 4, 239.
3. BELLAMY L. J. — Infrared spectra of complex molecules, Methuen Co., Londra, 1959.
4. AVRAM M., MATEESCU GH. D. — Spectroscopia în infraroșu. Aplicații în chimia organică, Edit. Tehnică, București, 1966.
5. POGANY I., BANCIU M. — Metode fizice în chimia organică, Edit. Științifică, București, 1972.
6. PURDELA D., VÎLCEANU R. — Chimia compușilor organici ai fosforului și ai acizilor lui, Edit. Academiei R.S.R., București, 1965.
7. ZUCHI GH. — Rev. Chim. (Buc.), 1977, 28, 3, 290.

Articol intrat în redacție la 12.II.1987.

Indicele de clasificare : 615.739.169.2 : 545.822

SUMMARY

Gh. Zuchi, Ileana Petrescu, Rodica Popescu — SPECTRAL STUDIES ON THE PHOSPHONIC ACIDS CLASS. NOTE VIII. THE IR SPECTRAL STUDY OF MONO- AND DIETHYL DERIVATIVES PHOSPHONIC ESTERS OF CERTAIN AROMATIC ALDEHIDES

An IR spectral study was done, on 17 compounds from the phosphonic esters class (both mono-and diethylic esters) which allowed to evidence the major absorption bands, characteristic for the groups in their structure. Thus the wide band comprised between 3 400 and 3 000 cm^{-1} is characteristic for the aphionic state of mono-ethyl esters, which supposes a strong association between the hydroxil phosphonic group and the secondary amine. The presence of the $—NH_2^+$ group is reflected as absorption between 2 700 and 2 400 cm^{-1}, accompanied by deformation vibrations at 1 620—1 615 cm^{-1}. Valency vibrations at 1 320—1 210 cm^{-1}, at 1 180—1 000 cm^{-1}, at 980—920 cm^{-1}, and 960—850 cm^{-1}, as well as deformation vibrations at 560—540 cm^{-1} can be attributed, according to data in the literature, to the P-O-C-alkyl group superposed on the P=O group. The benzenic o-substituted, and p-substituted nucleus is manifested under the form of vibrations at 760—740 cm^{-1}, and 830—825 cm^{-1} respectively, and the CH vibrations outside the plane are found at 640—600 cm^{-1}.

РЕЗЮМЕ

Г. Зуки, Илина Петреску, Родика Попеску — СПЕКТРАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В КЛАССЕ ФОСФОНОВЫХ КИСЛОТ. VIII. СПЕКТРАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ В ИНФРАКРАСНОМ ИЗЛУЧЕНИИ МОНО- И ДИЭТИЛОВЫХ ФОСФОНОВЫХ ЭФИРОВ, ВЫДЕЛЯЕМЫХ ИЗ НЕКОТОРЫХ АРОМАТИЧЕСКИХ АЛЬДЕГИДОВ

Было проведено спектральное исследование и инфракрасном освещении 17 соединений из класса моно- и диэтиловых фосфоновых эфиров, что дало возможность выявить главные полосы поглощения, характерные для существующих в них группировок. Так, обширная зона, расположенная между 3400 и 3000 $см^{-1}$, является характерной для состояния в форме амфионов моноэтиловых эфиров, что обозначает наличие выраженного сочетания между гидроксил-фосфоновой группой и второстепенным амином. Появление группы $-NH_2^+$ подтверждается зоной поглощения, расположенной между 2700 и 2400 $см^{-1}$, сопровождаемой деформирующими вибрациями от 1620 до 1615 $см^{-1}$. Вибрации, имеющие валентность от 1320 до 1210 $см^{-1}$, от 1180 до 1000 $см^{-1}$, от 980 до 920 $см^{-1}$, от 960 до 850 $см^{-1}$, а также и деформирующие вибрации от 560 до 540 $см^{-1}$, можно рассматривать, согласно данным из литературы по специальности, как принадлежащие группе $P-O-C-$алкила, наслоенной на группу $P=O$. O — замещенное и P — замещенное бензоловое ядро выражается вибрациями от 760 до 740 $см^{-1}$ и, соответственно, от 830 до 825 $см^{-1}$, а находящиеся вне плоскости вибрации CH отмечаются между 640 и 600 $см^{-1}$.

Cercetări asupra saponinelor din speciile indigene de Soldago

M. Tămaș, M. Roșca

Disciplina de Botanică Farmaceutică și Farmacognozie, I.M.F. Cluj-Napoca

REZUMAT *S-au izolat și determinat cantitativ saponinele triterpenice din speciile* Solidago virgaurea L., S. canadensis L. *și* S. gigantea Ait. *Conținutul de saponine este cuprins între 6,18% în* S. virgaurea *(herba uscată), 9,0% în* S. gigantea *și 12,50% în* S. canadensis *(saponine brute).*

Saponozidele și sapogeninele au fost analizate calitativ prin cromatografie în strat subțire, din care rezultă asemănarea între saponozidele din S. gigantea *și* S. canadensis *și s-au evidențiat unele deosebiri față de cele din* S. virgaurea. *Indicele hemolitic este mai ridicat pentru saponinele brute din* S. canadensis *(IH = 33 000) și* S. gigantea *(IH = 20 000) și mult mai scăzut pentru saponinele din* S. virgaurea *(IH = 5 000).*

Plante medicinale
Saponine

Dintre speciile genului *Solidago (Compositae,* sin. *Asteraceae)* cea mai cunoscută și apreciată ca plantă medicinală este *S. virgaurea* L. (splinuța), specie eurasiatică răspîndită în zona de deal și munte. Planta posedă proprietăți diuretice, antilitiazice, dezinfectante, antiinflamatoare, în prezent fiind utilizată, fie sub formă de ceai, fie sub formă de extract hidroalcoolic în tratamentul nefritei, retenției urinare, litiază renală, infecții urinare (3, 5, 6, 19).

În ultimii ani, interesul pentru speciile genului *Solidago* au crescut considerabil ca urmare a progreselor realizate în cunoașterea compoziției chimice și acțiunii farmacologice, pe lîngă specia spontană, *S. virgaurea,* fiind studiate și alte două specii cultivate ca plante ornamentale sau subspontane : *S. canadensis* și *S. gigantea* Ait. (1, 6).

Dacă prezența uleiului volatil, saponinelor, flavonoidelor și acizilor fenil-propanici era cunoscută mai demult (3, 5), cercetări recente au precizat natura saponinelor triterpenice (7, 8, 10) și au identificat acidul oleanolic și bayogenina ca sapogenine pentru saponozidele din toate cele trei specii, pe cînd acidul poligalic este prezent numai în cazul speciei *S. virgaurea.* Au mai fost studiate uleiurile volatile (15) și flavonoidele (18), comparativ, la cele trei specii. Au fost identificate, ca substanțe noi, derivați fenolici bidesmozidici, virgaureosid A (9) sau

leiocarposid (14) și polizaharidele biologic active (11). S-a efectuat un studiu macro- și microscopic al produselor (herba) provenite din cele trei specii (13) considerîndu-se că speciile *S. canadensis* și *S. gigantea* constituie falsificări pentru *S. virgaurea*.

Cercetări farmacologice au arătat acțiunea antimicotică a saponinelor din *S. virgaurea* (2), acțiunea antitumorală a polizaharidelor (11) și acțiunea hipotensivă (12).

Avînd în vedere tendința actuală de înlocuire a speciei *S. virgaurea* cu celelalte două specii de cultură sau subspontane ne-am propus un studiu fitochimic comparativ al acestora, dintre care în prezenta lucrare prezentăm rezultatele comparative asupra saponinelor: izolarea și determinarea cantitativă, analiza calitativă și unele proprietăți biologice ale acestora. Precizăm că în ultimii ani există preocupări la I.M.F. Cluj-Napoca și I.M.F. Tg. Mureș în vederea valorificării speciilor de *Solidago* sub formă de extracte cu proprietăți diuretice, antilitiazice și dezinfectante.

MATERIAL SI METODĂ

Plantele asupra cărora am efectuat analiza saponinelor au provenit din flora spontană sau cultivată:

— *S. virgaurea*, Someșul rece (județul Cluj);

— *S. gigantea*, furnizată de Întreprinderea Plafar Oradea;

— *S. canadensis*, cultivată la Cluj-Napoca.

Materialul vegetal a fost reprezentat de vîrfurile înflorite ale tulpinilor (sumitates), uscat și măcinat la o pulbere fină (sita VI).

Izolarea și determinarea cantitativă, gravimetrică, a saponinelor brute am efectuat-o după tehnica utilizată de noi și pentru alte plante cu saponine (16).

Determinarea indicelui hemolitic am efectuat-o pe sînge de bovină defibrinat (FR IX), utilizînd o suspensie 2% de eritrocite. Am determinat indicele hemolitic atît pentru saponinele izolate cît și pentru produsele vegetale (4).

Analiza calitativă a saponozidelor am efectuat-o prin tehnica cromatografică pe strat subțire de silicagel G, utilizînd ca fază mobilă amestecul n-butanol-acid acetic-apă (6 : 3 : 1) v/v, iar ca reactiv de identificare, R. Lieberman-Bourchard (21).

Pentru obținerea agliconilor (sapogeninelor), 0,02 g saponine brute se tratează cu 2 ml HCl 2 N, 1 ml apă, 1 ml dioxan și 1 ml benzen și se refluxează amestecul pe baia de apă, într-un balon prevăzut cu refrigerent ascendent timp de o oră. După răcire, se extrag într-o pîlnie de separare, de 2 ori cu cîte 3 ml cloroform, soluțiile cloroformice se reunesc, se spală cu apă pentru îndepărtarea urmelor de acid, se deshidratează peste sulfat de sodiu anhidru, se concentrează la un volum mic (1—2 ml) care se supune analizei cromatografice. Analiza cromatografică am efectuat-o pe strat subțire de silicagel G, utilizînd două faze mobile: I cloroform-acetonă 5,5 : 1 și II eter de petrol-acetat de etil-benzen-acid acetic (30 : 18 : 60 : 1,5) (16) iar identificarea cu $SbCl_3$ și cloroform și acid fosfowolframic 20% în alcool (21). Am utilizat ca substanță de referință acidul oleanolic.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Rezultatele determinărilor cantitative ale saponinelor și indicele hemolitic ale acestora și ale produselor vegetale sînt prezentate în tabelul I. Saponinele brute se prezintă ca pulberi albe, foarte puțin higroscopice, care se pot păstra în flacoane bine închise în exsicator.

Tabelul I

Conținutul în saponine și indicele hemolitic al speciilor de Solidago

Specia / *Conținut în saponine și I.H.*	S. virgaurea	S. canadensis	S. gigantea
Saponine brute (g%)	6,18	12,50	9,0
I.H. (sumitates)	500	2 857	2 200
I.H. (saponine)	5 000	33 000	20 000

Din analiza rezultatelor se constată că *S. virgaurea* prezintă un conținut mai scăzut de saponine decît celelalte două specii. De asemenea, există mari deosebiri în privința indicelui hemolitic al saponinelor izolate, care este de cca 5—6 ori mai mare în cazul speciilor *S. canadensis* și *S. gigantea* față de *S. virgaurea*. Aceste rezultate sînt confirmate și de indicele hemolitic determinat pentru produsele vegetale și care ridică probleme legate de utilizarea terapeutică a celor două specii cu indice hemolitic ridicat, dat fiind caracterul iritant pentru mucoase a unor astfel de saponine.

Din analiza cromatogramei saponozidelor (fig. 1), se constată deosebiri în privința fracțiunilor principale între *S. virgaurea* pe de o parte și *S. canadensis* și *S. gigantea* pe de altă parte, în sensul că la acestea din urmă sînt prezente, în plus, două fracțiuni saponozidice principale (Rf = 0,15 și Rf = 0,53). Alte fracțiuni saponozidice apar pe cromatogramă doar în urme (delimitate punctat pe cromatogramă). Și în cazul saponozidelor se constată unele deosebiri, care pot fi utilizate pentru identificarea produselor și a saponinelor, la fel ca și în cazul flavonoidelor (18) și prin care *S. virgaurea* se detașează chimic de celelalte specii, între care există o mare asemănare.

Din analiza cromatografică a sapogeninelor am constatat că există două sapogenine comune pentru cele trei specii, cele cu Rf = 0,06 și 0,12 (în sistemul II de solvenți), dintre care la *S. virgaurea* este predominant (sapogenină principală) cea cu Rf = 0,12 (acidul oleanolic), pe cînd la celelalte specii, sapogenina principală este cea cu Rf = 0,06 (probabil bayogenina). La specia *S. virgaurea* apare pe cromatogramă încă o sapogenină cu Rf = 0,30 și care, după datele lui Hiller și colab. (7), corespunde acidului poligalic și prin care această specie se deosebește de celelalte două specii studiate.

CONCLUZII

— Am efectuat un studiu fitochimic comparativ al saponinelor din speciile indigene de *Solidago*.

— Am izolat saponinele brute și am efectuat determinarea cantitativă, gravimetrică, a acestora.

— Indicele hemolitic, determinat atît pentru saponinele izolate cît și pentru produsele vegetale provenite de la cele trei specii, este mult mai ridicat la speciile *S. canadensis* și *S. gigantea* față de *S. virgaurea* care prezintă un indice hemolitic mai scăzut.

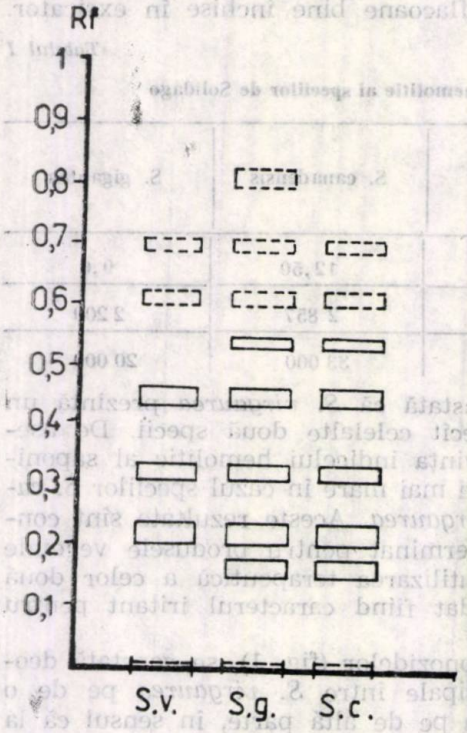


Fig. 1. — Cromatogramă în strat subțire a saponozidelor izolate din *Solidago virgaurea* (S.v.), *S. gigantea* (S.g.) și *Solidago canadensis (S.c.).*

— Din analiza calitativă a saponozidelor și sapogeninelor rezultă o asemănare mare între speciile *S. canadensis* și *S. gigantea*, care se diferențiază și sub acest aspect de *S. virgaurea.*

BIBLIOGRAFIE

1. ALEXAN M. — Teză de doctorat, Universitatea din București, 1988.
2. BADER G., BINDER KATHARINA, HILLER K., ZIEGLER-BÖHME HANELORE — Pharmazie, 1987, 42, 2, 140.
3. CRĂCIUN F., BOJOR O., ALEXAN M. — Farmacia naturii, vol. II, p. 175, Edit. Ceres, București, 1977.
4. GOINA T., CONSTANTINESCU E., CIULEI I., RÁCZ G., GRIGORESCU E., PETCU P. — Farmacognozie, Edit. Didactică și Pedagogică, București, 1967.
5. GRIGORESCU EM., CIULEI I., STĂNESCU URSULA — Index fitoterapeutic, p. 350, Edit. Medicală, București, 1986.
6. HARNISCHFEGER G., STOLZE HELGA — Bewährte Pflanzendrogen, în : Wissenschaft und Medizin, p. 226—234, Notamed Verl. Bad Hamburg, 1983.
7. HILLER K., GENZEL S., MURACH M., FRANKE P. — Pharmazie, 1975, 30, 3, 188—190.
8. HILLER K., HEIN CONSTANZE, FRANKE P. — Pharmazie, 1983, 38, 1, 73.
9. HILLER K., DUBE G., ZEIGAN D. — Pharmazie, 1985, 40, 11, 795.
10. JURENITSCH J., LICHTENBERGER E., ROBIEN W., JENTZSCH K. — Planta Medica, 1986, 3, 236.

11. KRAUS J., SCHNEIDER M., FRANZ G. — Dtsch. Apoth.-Ztg., 1986, 126, 38, 2 045.
12. RÁCZ-KOTILLA ELISABETA, RÁCZ G. — Planta Medica, 1978, 33, 300.
13. SAUKEL J., ULLMANN R., BENCIC W., JURENITSCH J. — Osterr. Apoth.-Ztg., 1986, 40, 25, 560—562.
14. SKRZYPCZAK L., ELLNAIN-WOJTASZEK MARIA — Pol. J. Chem., 1981, 55, 683.
15. SOON HEE SHIN. — Über das Äeterischen Öl von Solidago Arten. Dissertation Univ. Saarlandes, Saarbrücken, 1980.
16. TĂMAŞ M., HODIŞAN VIORICA, GRECU LUCIA şi colab. — St. Cerc. Biochim., 1978, 21, 1, 89—94.
17. TĂMAŞ M. — Studiul fitochimic comparativ al speciilor indigene de Solidago, Comunicare la Simpozion, U.S.S.M. Galaţi, 4—5.VII.1986.
18. TĂMAŞ M. — Contribuţii botanice, p. 109—113, Cluj-Napoca, 1986.
19. * * * — Flora R.P.R., vol. IX, Edit. Academiei R.P.R., Bucureşti, 1964.
20. * * * — Farmacopeea Română, ed. a IX-a, Edit. Medicală, Bucureşti, 1976.
21. * * * — Dieying Reagents for TL and P-Chromatography, E. Merck, Darmstadt, 1974.

Articol intrat în redacţie la 7.III.1988.

Indicele de clasificare · 615.32 : 615.761

SUMMARY

M. Tămaş, M. Roşca — STUDIES ON SAPONINS FROM INDIGENOUS SPECIES OF *SOLIDAGO*

Triterpenic saponins were isolated and quantified, from the species *Solidago virgaurea* L., *Solidago canadensis* L., and *Solidago gigantea* Ait. The saponin contents varied between 6.18% in *Solidago virgaurea* (dry grass), 9% in *Solidago gigantea*, and 12.5% in *Solidago canadensis*, Saponosids and sapogenins were analized quantitatively by thin layer chromatography. Similarities were noted in saponosids from *Solidago gigantea* and *Solidago canadensis*, and both were different from those of *Solidago virgaurea*. The haemolytic index is higher for saponins from *Solidago canadensis* (33 000), and for raw saponins from *Solidago gigantea* (20 000). It was much lower for saponins from *Solidago virgaurea* (5 000).

РЕЗЮМЕ

М. Тэмаш, М. Рошка — ИССЛЕДОВАНИЯ В СВЯЗИ С САПОНИНАМИ, СОДЕРЖАЩИМИСЯ В МЕСТНЫХ ВИДАХ РАСТЕНИЙ *SOLIDAGO*

Авторы выделили и количественно определили тритерпеновые сапонины, содержащиеся в видах растений *solidago virgaurea* L., *S. canadensis* L. и *S. gigantea Ait.* Концентрация сапонинов соответствует 6,18% в *S. virgaurea* (в сухой траве), 9,0% в *S. gigantea* и 12,50% в *S. canadensis* (неочищенные сапонины).

Сапонозиды и сапогенины были качественно анализированы с помощью тонкослойной хроматографии и, в результате, были отмечены сходства между сапонизидами из *S. gigantea* и *S. canadensis*, а также и некоторые различия по сравнению с содержащимися в *S. virgaurea*. Гемолитический показатель более повышен в отношении неочищенных сапонинов из *S. canadensis* (Г. П.=33 000) и из *S. gigantea* (Г.П.=20 000) и гораздо более низкий в отношении сапонинов из *S. virgaurea* (Г.П. = 5 000).

REFERAT

SINDROMUL REYE : ADMINISTRAREA SALICILAȚILOR LA COPII CU VARICELĂ ESTE CONTRAINDICATĂ. Selecta, 1987, 24, 1 526

După patru studii pe material clinic și pe martori, s-a conturat suspiciunea că administrarea de salicilați în varicelă și în infecțiile căilor respiratorii pare să fie uneori asociată cu sindromul Reye. Deoarece studiile și numeroasele anchete epidemiologice erau contestabile din punct de vedere al metodelor utilizate, Serviciul de sănătate publică al centrului pentru combaterea bolilor din Atlanta (S.U.A.) a decis să cerceteze corelațiile preziumtive cu ajutorul unui studiu pilot și al unei investigații epidemiologice. Rezultatele acestor cercetări au fost publicate de Hurwitz E. S. și colab., în J.A.M.A., 1987, 257, 1 905.

Cercetările menționate au inclus 27 de copii între 3 și 16 ani, care suferiseră de o formă gravă a sindromului Reye (cu encefalopatie și care cu scurt timp înainte se îmbolnăviseră de varicelă (1 caz) sau de o infecție a căilor respiratorii (25 de cazuri) sau a tractului gastrointestinal (1 caz). Ca martori au servit 140 de copii de aceeași vîrstă la care afecțiunile menționate mai sus erau repartizate aproximativ la fel ca în primul lot.

Între cele două loturi a existat o diferență semnificativă în ceea ce privește utilizarea salicilaților și anume aceștia au fost administrați la 96% din bolnavii cu sindrom Reye și la 38% din martori. Pe lîngă aceasta, bolnavii cu sindrom Reye au primit doze mai mari decît martorii. Consumul de salicilați al acestora a fost net mai redus decît în studiile anterioare, în care 46—71% din copiii martori, ulterior sănătoși, au folosit aceste substanțe.

Conform părerii lui Hurwitz și colab., în ultimii ani frecvența sindromului Reye a scăzut paralel cu diminuarea consumului de salicilați.

Prelucrat de OIDM

Conținutul în acid ascorbic la plantele din trunchiul Krinophyta

Lucreția Istrătescu-Guți

Laboratorul de tehnică farmaceutică — Facultatea de Stomatologie și Farmacie, București

REZUMAT

S-a determinat conținutul în acid ascorbic la 31 de specii de plante din familiile Liliaceae, Amarylidaceae, Dioscoreaceae *etc., ce aparțin trunchiului* Krinophyta.

Conținutul în acid ascorbic al acestor plante a fost între 36—4 500 mg pentru 100 g produs uscat; în acest grup taxonomic există alături de specii de plante bogate în vitamina C, plante cu metabolism specializat al căror conținut în acid ascorbic este mic.

Speciile de plante din familiile Liliaceae, Amarylidaceae *și* Discoreaceae *prezintă un conținut mediu de vitamina C, cu excepția speciilor* Hyacinthus orientales L., Agave americo L., Yucca gloriosa L. *și a genurilor* Iris *și* Gladiolus, *plante care au un conținut mare de acid ascorbic.*

Plante medicinale
Vitamina C

După Grossheim, *Krinophyta* este un trunchi puternic ramificat, care pe de o parte este reprezentat prin plante primitive (plantele din ordinul *Alismatales* etc.), care se găsesc în prima treaptă de dezvoltare, iar pe de altă parte prin plante care se ridică la nivelul cel mai înalt de dezvoltare.

Ordinul *Liliflorales* se găsește pe treapta cea mai înaltă de dezvoltare, cu foarte multe specii, al căror metabolism prezintă vădite caractere specifice. De asemenea ordinul *Glumiflorales* este larg răspîndit și bine adaptat condițiilor actuale de existență.

În ceea ce privește răspîndirea acidului ascorbic în plantele ce aparțin acestui grup taxonomic, prin cercetările întreprinse (1, 2, 3, 4, 5) s-a precizat pentru unele plante (*Zea mays, Iris, Gladiolus* etc.) conținutul în acid ascorbic.

Prin studiul întreprins am urmărit să precizez conținutul în acid ascorbic la un număr cît mai mare de specii de plante ce aparțin acestei ramuri, în vederea valorificării lor.

Datele obținute sînt cuprinse în tabelul I.

Tabelul I

Conținutul în acid ascorbic la unele plante din trunchiul Krinophyta

Nr. crt.	*Denumirea plantei*	*Data determinării*	*Organul studiat*	*Umiditatea*	*Acid ascorbic mg%*	
					Produs proaspăt	*Produs cu umiditate*
1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*
1	*Alisma natans L.*	3/V	frunză	69	—	36
2	*Phragmites communis* Trin. (stuf)	3/VII	„	55	75	166
3	*Zea mays L.* (porumb)	18/VIII	„	85	37	245
4	*Arum maculatum*	16/III	„	62		722
5	*Acorus calamus L.*	23/V	„	86	36	254
6	*Canna indica Curt.*	26/VI	„	88	19	162
7	*Colchicum autumnale L.* (brînduşe)	12/V	„	85	—	72
8	*Allium sativum L.* (usturoi)	23/V	partea supraterestră	90	68	675
			partea subterană	78	—	92
9	*Allium cepa L.* (ceapă)	23/V	partea supraterestră	91	—	667
			partea subterană	89	42	422
10	*Allium bulgaricum*	23/V	partea sup a-terestră	93	44	640
			partea subterană	87	27	207
11	*Lilium martagon L.* (crin de pădure)	23/V	frunză	73	68	250
12	*Tulpina gesneriana L.* (lalea)	27/V	frunză	88	84	704
13	*Scil a maritima L.* var. rubra	25/V	frunză	89	77	700
14	*Scilla maritima*	25/V	frunză	92	23	286
15	*Ornithogalum* umbellatum L.	24/V	frunză	87	127	978
16	*Hyacinthus orientalis L.* (zambilă)	18/IV	frunză	95	244	4871
			floare	91	93	1028
17	*Muscari racemosum Mill.* (ceapa ciorii)	18/V	frunză	89	55	501
18	*Asparagus officinalis L.* (umbra iepurelui)	29/V	partea supraterestră	81	62	324
19	*Asparagus tenuifolius Lam.*	29/V	„	66	207	609
20	*Polygonatum officinale All.* (pecetea lui Solomon)	21/V	frunză	81	62	324
21	*Polygonatum multiflorum All.*	21/V	„	81	155	710
22	*Ruscus aculeatus L.* (ghimpe)	23/V	„	53	103	219
23	*Convallaria majalis L.* (lăcrămioară)	11/V	„	84	62	385
24	*Galanthus nivalis L.* (ghiocel)	27/IV	frunză	84	119	746
			fruct	83	95	560
25	*Yucca gloriosa L.* (luca)	27/VI	floare	89	206	1838
			petale	92		2170
			sepale	91		1693
			pistil	92		1652
			frunză	79	341	1624
		virf	frunză	74		2681
		mijloc	frunză	78		2295
		bază	frunză	82		813
	„	teacă	frunză	87		604

Continuare tabel 1

1	2	3	4	5	6	7
	Yucca gloriosa L. (Iuca)	15.VII	frunză	80	290	1457
		21.VIII	frunză	80	125	1249
		27.IX	frunză	76	255	1063
		29/X	frunză	76	137	988
26	*Yucca filamentosa L.*	15/VIII	frunză	65	96	273
27	*Agave americana L.*	26/VI	frunză	92	275	3059
28	*Dioscoreae batata L.*	29/VI	frunză	81	83	436
29	*Iris germanica L.* (stînjenel)	11/V	floare			3170
			frunze			4215
			vîrf frunze	82	409	2270
			mijloc „	84	939	5830
			bază „	90	376	3760
			teacă „	91	450	5000
		20/VI	frunză			1446
			vîrf „	83	360	2117
			mijloc „	84	291	1118
			bază „	84	155	966
			teacă „	84	141	884
30	*Iris aphylla L.*	11/V	frunză			4179
31	*Iris florentina L.*	7/V	floare			7385
			frunză			4620
32	*Iris pumila L.*	27/IV	floare			3150
			frunze			4352
33	*Gladiolus imbricatus L.* (săbiuță)	30/V	floare			2157
			frunză	83	546	3211
			vîrf frunză	80	488	3911
			mijloc „	84	580	4872
			bază „	87	322	2701
	„	30/VI	frunză	83	651	3828
			vîrf „	80	484	3828
			frunză	83	765	4500
			mijloc „	84	669	5618
			bază „	87	460	4009
	„	2/VIII	frunză	83	765	4500
34	*Juncus bubonius L.*	23/V	frunză	74	—	83

Analizele rezultatelor obținute mă conduc la următoarele :

— speciile *Alisma natans L., Juncus bufonius L., Colchicum autumnale L.* conțin sub 100 mg acid ascorbic/100 g produs uscat.

— Speciile de plante din familiile *Liliaceae, Amaryllidaceae* și *Dioscoreaceae* au un conținut mediu de acid ascorbic (219—976 mg/100 g produs uscat), cu excepția speciilor *Hyacinthus orientalis L., Agave americana L.* și *Yucca gloriosa L.*, care conțin cantități mari de acid ascorbic.

— Foarte bogate în acid ascorbic sînt speciile *Iris* și *Gladiolus* din familia *Iridaceae*, familie la care pînă în prezent nu s-au găsit alcaloizi.

— Între speciile unui gen există apropieri din punctul de vedere al conținutului în acid ascorbic, cum este cazul pentru speciile genului *Allium*, sau deosebiți ca în cazul speciilor genului *Polygonatum, Asparagus, Yucca* etc.

În ceea ce privește variabilitatea acidului ascorbic în organele diferitelor plante, studiate în această grupă taxonomică, se observă că partea supraterestră a speciilor de *Allium* este mai bogată decît partea subterană.

— Acumularea acidului ascorbic în frunzele de *Yucca gloriosa L.*, *Gladiolus imbricatus L.* și *Iris germanica L.* este diferită. În frunzele de *Yucca gloriosa L.* cantitatea cea mai mare de acid ascorbic se acumulează în vîrf și scade mereu spre baza frunzei ; în frunzele de *Gladiolus imbricatus L.* cantitatea cea mai mare de acid ascorbic se acumulează în mijlocul frunzei ; iar în cazul frunzelor de *Iris germanicus L.*, cantitatea cea mai mare de acid ascorbic se acumulează diferit în funcție de perioada de vegetație.

Aceste deosebiri ar putea fi condiționate de poziția pe care o au frunzele celor 3 specii de plante.

CONCLUZII

1. S-a determinat conținutul în acid ascorbic în organele vegetale a 34 de specii de plante din ordinele *Alesmatalis*, *Glumiflorales*, *Spadeflorales*, *Scitaminales*.

2. Conținutul în acid ascorbic al acestor plante a fost cuprins între 36—4 500 mg pentru 100 g produs uscat.

3. Plantele din ordinul *Liliflorales* prezintă un conținut mare de vitamina C 207—746 mg/100 g produs uscat, cu excepția speciilor de *Hyacinthus orientalis L.*, *Yucca gloriosa L.*, *Agave american L.*, și a speciilor de *Iris și Gladioles*, care au conținut foarte mare de acid ascorbic.

BIBLIOGRAFIE

1. BOOTH H., CONSTABLE J. B. — Biochem. J., 1960, 76, 206.
2. DAKANICS E., KESZI HORVAT E. — Com. Acad., 1962, 12, 249.
3. GUȚI ISTRĂTESCU L. — Farmacia, 1966, 5, 273.
4. GUȚI ISTRĂTESCU L. — Farmacia, 1966, 4, 215.
5. SCHEUNERT A., THEILE E. — Pharmazie, 1952, 7, 776.

Articol intrat în redacție la 6.VI.1986.

Indicele de clasificare : 615.32:547.475.2

SUMMARY

Lucreția Istrătescu-Guți — THE ASCORBIC ACID CONTENTS IN PLANTS FROM THE *ERINOPHYTA* GENUS

The ascorbic acid contents was determined in 31 species of plants from families such as *Liliaceae*, *Amarylidaceae*, *Dioscoreaceae*, etc., all of which belong to the *Krinophyta* genus. The ascorbic acid contents in these plants varied between 36 and 4 500 mg per 100 g of dry product. In this taxonomic group, beside species which are rich in ascorbic acid, there are also plants with a specialized metabolism which have a low ascorbic acid contents. Species from the families of *Liliaceae*, *Amarylidaceae* and *Dioscoreaceae* have a median concentration of ascorbic acid, excepting plants from species *Hyacinthus orientales* L., *Agave americo* L., *Yucca gloriosa* L., and of the genus *Iris* and *Gladiolus*, which have a high ascorbic acid contents.

Cercetări privind izolarea unui constituent polifenolic de tip proantocianidinic din Equisetum maximum Lam. și acțiunea sa pe celula vegetală

Madelena Palade, Maria Alexandru, Adriana Hîrțan

Laboratoarele de Farmacognozie și Botanică Farmaceutică, Facultatea de Farmacie, București

Equisetum maximum Lam. (sin. *E. majus, E. telmateya, E. fluviatile, E. eburneum*) (fam. *Equisetaceae*) este denumită de poporul nostru „părul porcului" sau „coada calului", iar tulpinile fertile „cucuruzul ursului". Se întîlnește în aproape toate județele țării pe marginea apelor, pe coaste rîpoase, locuri umede, pe marginea șanțurilor. Se instalează repede pe surpături de teren în locuri cu apă freatică la suprafață. Crește de la șes pînă în regiunile montane, alături de specia cu care se înrudește *Equisetum arvense L.* și cu care se poate confunda, impurificînd sau substituind produsul oficinal herba *Equiseti* (1—5).

În cercetările noastre anterioare (6), bazate pe puținele date existente în literatura de specialitate consultată și pe chemotaxonomia speciilor înrudite filogenetic (7), am arătat că tulpinile sterile de *E. maximum Lam.* au o compoziție chimică apropiată de cea a tulpinilor sterile de *E. arvense L.* deosebindu-se prin constituenții polifenolici de tip proantocianidinic.

Cunoscîndu-se importanța constituenților de tip flavan 3-01 și flanan 3,4-diol (catecholi, proanticianidoli) privind, în special, acțiunea acestora asupra capilarelor sanguine (8—11), am considerat utilă continuarea cercetărilor noastre.

În lucrarea de față ne-am propus izolarea constituentului proantocianidinic cu un grad avansat de puritate și testări pe celula vegetală privind acțiunea antimitotică a acestuia comparativ cu un extract total hidrosolubil (decoct).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Ca material de studiu am folosit tulpini sterile de *Equisetum maximum Lam. (herba Equiseti majoris)* recoltate în iulie 1984 din împrejurimile orașului Piatra Neamț și uscate la temperatură obișnuită, în straturi subțiri pentru evitarea brunificării produsului (12—13).

Prin analiza chimică calitativă am identificat toți constituenții puși în evidență în cercetările anterioare (6) subliniind că în cercetările actuale reacția Bate-Smith, specifică proantocianidolilor, a prezentat o intensitate mai pronunțată.

Pentru izolarea constituentului proantocianic, am aplicat tehnica redată de literatura de specialitate (6, 9, 14) care se bazează pe salefierea taninurilor și a altor constituenți mai puțin solubili, urmată de extracția oligomerilor cu acetat de etil. Am prelucrat 600 g tulpini sterile de *Equisetum maximum Lam.*, pe care, într-o primă etapă, le-am supus degresării cu eter etilic. În continuare, am efectuat extracția polifenolilor totali cu amestec de acetonă și apă. Am prelucrat, apoi, separat soluțiile extractive eterică și hidroacetonică (fig. 1).

Proentocianul izolat se prezintă ca o pulbere amorfă, alb-gălbuie cu gust astringent, foarte solubilă în apă, alcool și acetonă, solubilă în acetat de etil și insolubilă în eter și cloroform. Cu clorura ferică 1% dă o colorație verde, iar reacția Bate-Smith este intens pozitivă (15).

Prin analiza cromatografică (6) am separat un singur spot cu Rf sub 0,40, revelat cu vanilină sulfurică, acid tricloracetic și cu reactivul Roux, specific proantocianilor (8, 10, 16). După hidroliză, am separat prin cromatografie bidimensională cianidolul, pelargonidolul și un al treilea antocian, neidentificat, provenit dintr-un proantocianidol ce nu posedă OH fenolic în poziția „orto" (nu formează chelați cu ionul aluminiu).

Spectrul în IR al proantocianului izolat (fig. 2) confirmă structura polifenolică a acestuia. Putem afirma că se încadrează în grupa polimerilor precursori ai taninurilor catehice, cu 3—5 molecule elementare.

În cadrul cercetărilor pe celula vegetală, am efectuat un studiu al activității soluției 1% de proantocian izolat de noi, comparativ cu un decoct 6% din iarba *Equiseti majoris*, pe meristeme radiculare de *Triticum aestivum L.*

Acest material de experiență, a cărui importanță este bine cunoscută, ne-a permis să punem în evidență deosebiri între acțiunea decoctului și proantocianului. Menționăm că decoctul conține pe lîngă proantociani, taninuri catehice, saponozide, flavonozide, aminoacizi, cumarine, poliuronide și substanțe minerale.

Tehnica de lucru a fost următoarea : cariopsele de grîu selecționate au fost puse la germinat în cutii Petri, la temperatura de 18°C±1°. Le-am tratat, apoi, cu opt concentrații din soluțiile de analizat. La intervale de 3, 6, 12 și 24 ore am detașat vîrful rădăcinilor, corespunzînd zonei de intensă activitate mitotică, și le-am tratat cu orceină acetică în acid clorhidric 1N. După disocierea lor între lamă și lamelă, le-am examinat la microscop (17, 18, 19).

Examenul macroscopic relevă o acțiune inhibitoare asupra creșterii plantulelor de grîu la majoritatea concentrațiilor experimentale, atît în cazul decoctului, cît și al soluției de proantocian (6—0,2 g% decoct și 0,66—0,33 g% proantocian) (fig. 3—5).

Corelînd rezultatele obținute de noi cu concentrația în proantocian din decoct, rezultă că efectul inhibitor este mai puternic în cazul decoctului, ceea ce presupune că în produsul vegetal există și alți constituenți hidrosolubili cu această acțiune.

La nivel celular concentrațiile mai ridicate de decoct și de proantocian (6—1% respectiv 0,66—0,033%) induc o mitodepresiune după 24 ore de tratament, sau o scădere a numărului de cineze în cazul con-

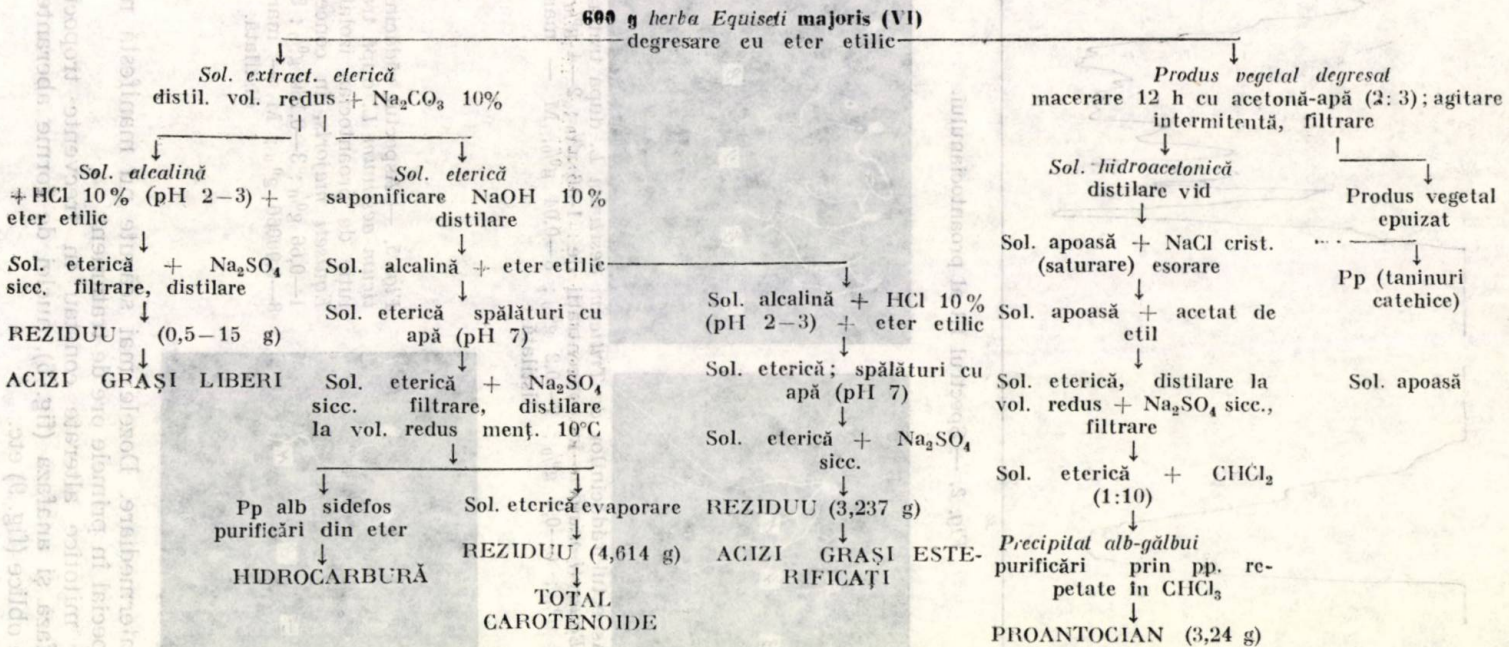

600 g herba Equiseti majoris (VI)
degresare cu eter etilic
Sol. extract. eterică
distil. vol. redus + Na_2CO_3 10%
Sol. alcalină
+ HCl 10% (pH 2—3) + eter etilic
Sol. eterică + Na_2SO_4 sicc. filtrare, distilare
REZIDUU (0,5—15 g)
ACIZI GRAŞI LIBERI
Sol. eterică
saponificare NaOH 10%
distilare
Sol. alcalină + eter etilic
Sol. eterică spălături cu apă (pH 7)
Sol. eterică + Na_2SO_4 sicc. filtrare, distilare la vol. redus ment. 10°C
Pp alb sidefos purificări din eter
HIDROCARBURĂ
Sol. eterică evaporare
REZIDUU (4,614 g)
TOTAL CAROTENOIDE
Sol. alcalină + HCl 10% (pH 2—3) + eter etilic
Sol. eterică; spălături cu apă (pH 7)
Sol. eterică + Na_2SO_4 sicc.
REZIDUU (3,237 g)
ACIZI GRAŞI ESTERIFICAŢI
Produs vegetal degresat
macerare 12 h cu acetonă-apă (2: 3); agitare intermitentă, filtrare
Sol. hidroacetonică
distilare vid
Sol. apoasă + NaCl crist. (saturare) esorare
Sol. apoasă + acetat de etil
Sol. eterică, distilare la vol. redus + Na_2SO_4 sicc., filtrare
Sol. eterică + $CHCl_3$ (1:10)
Precipitat alb-gălbui
purificări prin pp. repetate în $CHCl_3$
PROANTOCIAN (3,24 g)
Produs vegetal epuizat
Pp (taninuri catehice)
Sol. apoasă

Fig. 1

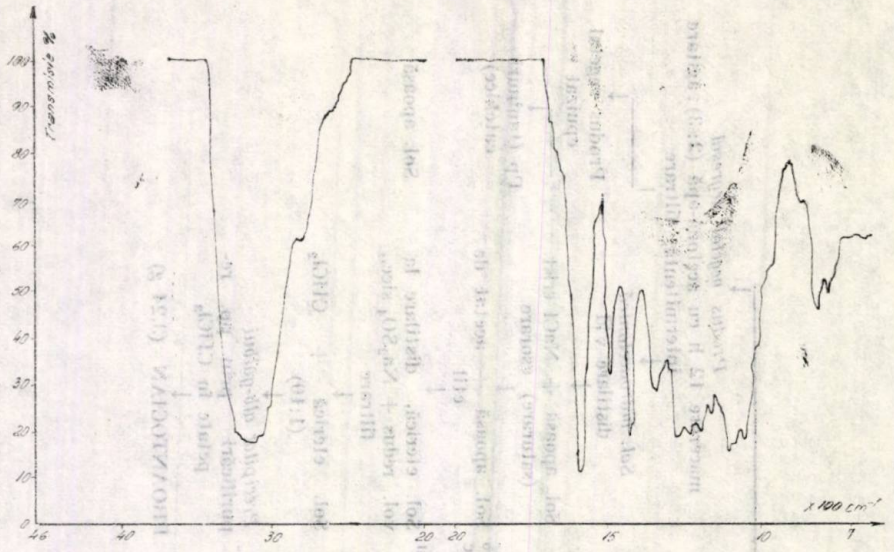


Fig. 2. — Spectrul IR al proantocianului.

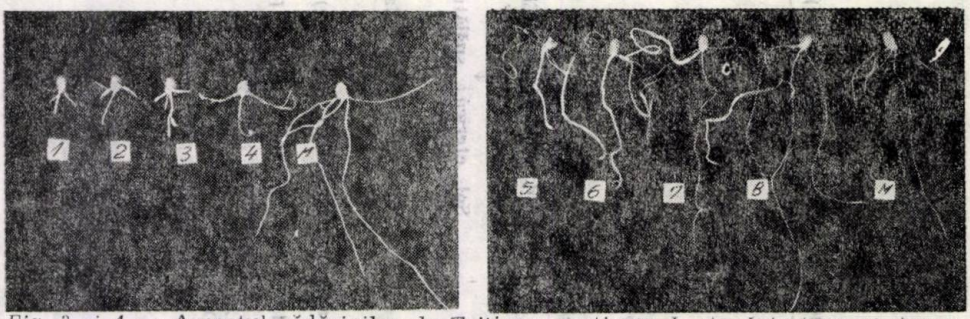


Fig. 3 și 4 — Aspectul rădăcinilor de *Triticum aestivum L.* după tratare cu decoct 6% din herba *Equiseti majoris* în concentrații de: 1—6 g%; 2—4 g%; 3—3 g%; 4—2 g%; 5—1 g%; 6—0,4 g%; 7—0,2 g%; 8—0,04 g%, M — martor în apă distilată.

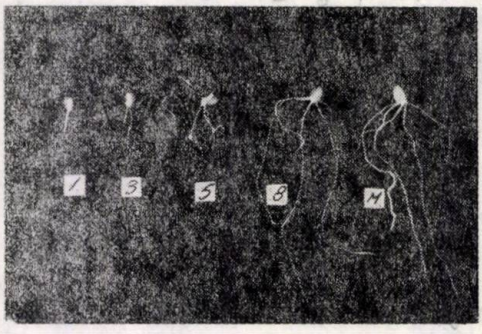


Fig. 5. — Aspectul rădăcinilor de *Triticum aestivum L.* după tratare cu soluție de proantocian izolat din herba *Equiseti majoris*, în concentrații de: 1—0,66 g%; 3—0,166 g%; 5—0,033 g%; 8—0,00066 g%; M — martor în apă distilată.

centrațiilor intermediare. Dozele mai scăzute nu manifestă nici un fel de efect, în special în primele ore de tratament.

Figurile mitotice alterate constau în frecvente tropocineze, mai ales în metafază și anafază (fig. 6), nuclei de forme aberante (fig. 7 și 8), membrane oblice (fig. 9) etc.

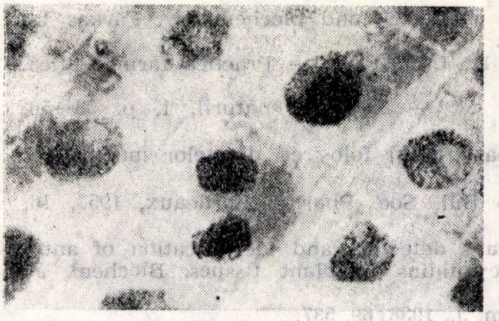


Fig. 6

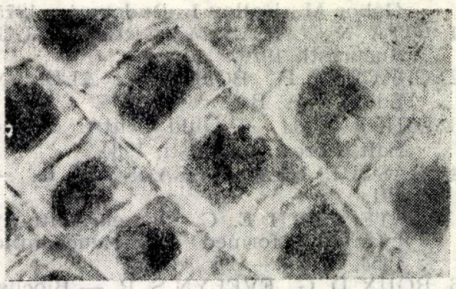


Fig. 7

Fig. 8

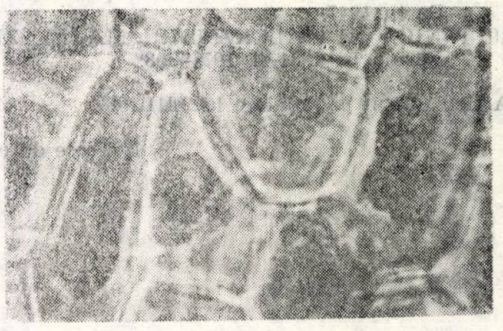


Fig. 9

Fig. 6—9. — Microfotografii ale imaginilor mitotice din meristemele radiculare de *Triticum aestivum L.*, sub acțiunea decoctului 6% din herba *Equiseti majoris* (fig. 6, 7, 8) și a soluției de proantocian 1% (fig. 9) după 24 ore : OC IOR, $F_2 \times$ ob. imersie 100 $\times$.

Considerăm aceste rezultate încurajatoare, de aceea ne propunem să continuăm cercetările pentru valorificarea superioară a tulpinilor sterile de *Equisetum maximum Lam.* privind constituenții proantocianici ; pe de o parte, datorită importantelor proprietăți farmacodinamice ale acestor principii active, pe de altă parte, cantităților mari de materie primă vegetală pe care ni le oferă planta.

BIBLIOGRAFIE

1. *** — Flora R.S.R., Edit. Academiei, R.S.R., București, 1964, 1, p. 51—52.
2. PANȚU C. Z. — Plantele cunoscute de poporul român. ed. a II-a, 1929, Edit. Casa școalelor, București.
3. BOJOR O., ALEXAN M. — Plantele medicinale și aromatice de la A la Z, Edit. Recop, București, 1982.
4. TUDOR I. — Mic atlas de plante, p. 71, Edit. Didactică și Pedagogică, București, 1968.
5. * * * — Farmacopeea română, ed. a IX-a, Edit. Medicală, București, 1967.
6. PALADE MADELENA, PALADE ELENA — Contribuții la studiul chimic al speciei Equisetum maximum Lam. Al VIII-lea Congres Național de Farmacie, București, 1984.
7. HEGNAUER R. — Chemotaxonomie der Pflanzen, 1, Basel and Stuttgart, 1964.
8. RIBEREAU-GAYON P. — Les composés phenoliques des végétaux, Dunod, Paris, 1968.
9. BALA-MOUSSA DAFFÉ — Teză de doctorat, Paris, Bordeaux, 1973.

10. HASLAM R. — Tropics in flavonoid chemistry and biochemistry, Farkas L., Gábor M., Kallay I., Budapesta, 1975.
11. OIȚĂ N., LAZĂR M., GRIGORESCU E., LAZĂR D. — Practica farmaceutică, București, 1979.
12. CRĂCIUN P., BOJOR O., ALEXAN M. — Farmacia naturii, 1, p. 53—56, Edit. Ceres, București, 1976.
13. DIHORU GH. — Ghid pentru recunoașterea și folosirea plantelor medicinale, Edit. Ceres, București, 1984.
14. MASQUELLIER J., SANSOUS G. — Bul. Soc. Pharm., Bordeaux, 1953, 16, 191.
15. BATE-SMITH E. C. — Leucoanthocyans detection and identification of antocyanidins formed from leucoanthocyanidins in plant tissues, Biochem. J., 1954, 58, 122—125.
16. ROUX D. G., EVELYN S. R. — Biochem. J., 1938, 69, 537.
17. LANGERON M. — Precis de Microscopie, p. 1 204, Masson, Paris, 1949.
18. GAVAUDAN P. — Pharmacodynamie de l'inhibition de la caryocinèse, p. 131, Paris, 1947.
19. IONICĂ AL., ALEXANDRU MARIA, ZUCHI GH., NEDELCU MARILENA — Farmacia, 1981, 4, 197—203.

Articol intrat în redacție la 9.III.1987

Indicele de clasificare : 615.32 Equisetum : 615.772.16

Cercetări privind incidența și tratamentul anemiei feriprive la muncitori care lucrează în industria chimică

V. Bota, Alexandrina Oșan, I. Mathé

Disciplina de Biochimie Farmaceutică, I.M.F. Tg. Mureș

Lucrări din ultimii ani au arătat că în țările industrializate lipsa de fier este cea mai răspîndită formă a deficienței nutriționale (1, 2). În țările în curs de dezvoltare este des întîlnit un nivel scăzut al hemoglobinei, iar anemia prin deficit de fier este foarte răspîndită (3). Studii extensive asupra stării de nutriție efectuate de către Kelsay (4), Gortner (5) au arătat că fierul, factor important pentru hematopoieză, este unul dintre elementele cele mai des găsite ca fiind deficient atît în hrana copiilor, cît și a adulților. Scăderea cantității de fier din organism duce la instalarea unor stări de hiposideroza care este cauza anemiei. Semnele clinice ale anemiei sînt datorite hipoxiei antrenată de scăderea hemoglobinei prin lipsa fierului celular. Anemia hipocromă microcitară se caracterizează prin scăderea numărului de eritrocite, a hemoglobinei, a fierului plasmatic, a mioglobinei, a citocromului c. Numeroase investigații au arătat schimbări în activitatea unor enzime (6, 7). Tulburările cauzate de anemie se repercutează asupra sănătății și capacității de muncă a individului.

Din motivele mai sus amintite s-au făcut încercări de a găsi soluții de prevenire a deficitului de fier pe plan regional sau național, prin programe de control și tratament de masă, unele programe elaborate chiar de OMS. Administrarea de preparate de fier poate îmbunătăți aspectele hematologice și activitatea hemenzimelor. Totodată poate să ducă la dispariția unor fenomene subiective datorite anemiei : oboseală, slăbiciune, somnolență, inapetență.

Epidemiologia deficitului de fier este studiată pe plan mondial. Datorită importanței problemei ne-am propus să cercetăm incidența anemiei feriprive la muncitorii care lucrează în industria chimică de îngrășăminte și de a aplica, în funcție de starea de anemie de la caz la caz, un tratament adecvat cu un sirop de fier care în cercetările noastre anterioare a dat rezultate bune în tratamentul anemiei la animale, copii și adulți.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

S-a recoltat sînge pe heparină de la 197 muncitori, bărbați și femei, din diferite secții ale întreprinderii de îngrășăminte chimice. Din sînge

s-a determinat hemoglobina cu cianmethemoglobină, eritrocitele, hematocritul (9), iar din serul obținut după centrifugare s-a determinat fierul (10), proteinele (11).

Pe baza indicilor hematologici s-a stabilit starea de anemie a persoanelor cercetate. Luînd în considerare principalii indici hematologici, hemoglobina și hematocritul, s-au stabilit trei grade de anemie pe sexe, după cum urmează :

Bărbați : — ușor anemici cu Hb cuprinsă între 13—14 g%;
— anemici cu Hb cuprinsă între 12—13 g%;
— foarte anemici cu Hb sub 11 g%;

Fig. 1

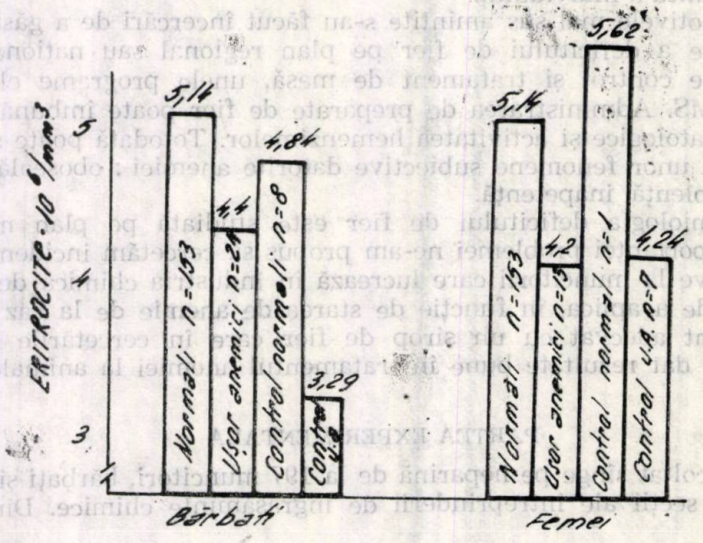


Fig. 2

Femei : — ușor anemice cu Hb cuprinsă între 12—13,5 g%;
— anemice cu Hb cuprinsă între 11—12 g%;
— foarte anemice cu Hb sub 11 g%.

Valoarea hematocritului sub 42% a fost considerată ca indicator al stării de anemie.

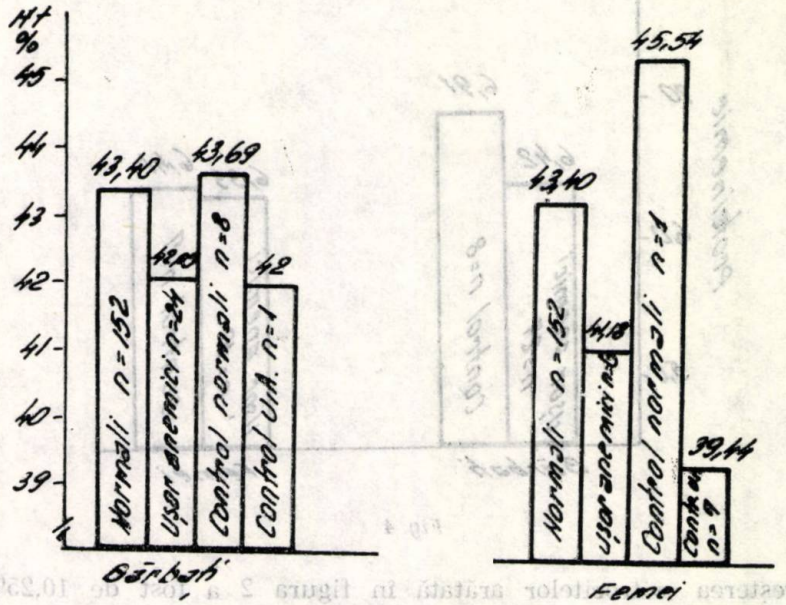


Fig. 3

Persoanelor anemice li s-a administrat siropul antianemic „Ferobot" în funcție de starea de anemie : persoanelor anemice : 105 mg Fe^{2+}/zi timp de 60 de zile. Persoanelor ușor anemice : 70 mg Fe^{2+}/zi timp de 60 de zile.

După această perioadă s-a recoltat sînge și s-au determinat indicii hematologici și proteinele.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Rezultatele cercetărilor efectuate înainte și după tratamentul cu fier sînt arătate în figurile 1—4. Menționăm însă că dintre persoanele anemice numai un număr mic s-au prezentat la control după tratament și nu s-a putut verifica dacă siropul antianemic a fost administrat zilnic în cantitățile prescrise în intervalul de 60 de zile.

Din totalul de 197 persoane cercetate 164 (83,24%) au fost bărbați și 33 (16,75%) femei. Din totalul de 197 persoane 39 (19,79%) au fost găsite anemice, dintre care 2 persoane (5,12%) anemice și 37 (18,78%) ușor anemice.

Din 164 bărbați cercetați, 25 (15,24%) au fost găsiți anemici, iar din 33 de femei 14 (42,42%) au prezentat anemie ușoară.

Deci proporția femeilor anemice este de 2,7 ori mai mare decît a bărbaților.

Din figura 1 se poate constata că la bărbații ușor anemici controlați, după tratament s-a produs o creștere a Hb cu 7,8%, iar la femei cu 5% (1) dintre care la 7 hemoglobina nu s-a modificat.

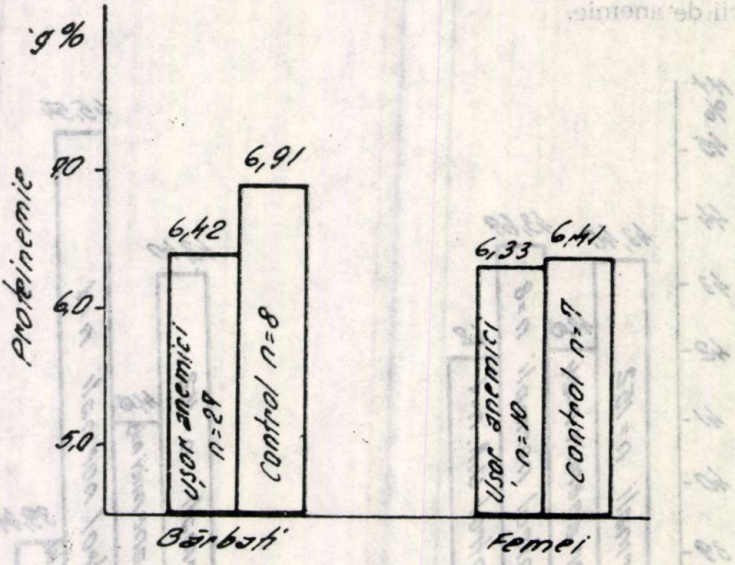


Fig. 4

Creșterea eritrocitelor arătată în figura 2 a fost de 10,25% la bărbați după tratament și de 33,3% la femei, iar la 7 situația a fost staționară.

Hematocritul (fig. 3) a arătat o creștere de 4% la bărbați și de 10,5% la femei.

Cercetîndu-se situația proteinelor serice, s-a constatat că, în anemie, pe lîngă scăderea hemoglobinei are loc și o scădere la limita inferioară a normalului, a valorii acestora la cei ușor anemici (6 g%), după cum se observă în figura 4. Administrarea siropului a făcut să crească valoarea proteinelor serice de la 6,42 g% la 6,91 g% (7,69%) la bărbați. La femei creșterea a fost mică (de la 6,33 g% la 6,41 g%) (1,4%) și nesemnificativă.

Cercetările asupra deficitului de fier au fost îndreptate spre hemoglobină, care este ușor de determinat în sîngele periferic și care împreună cu feritina și hemosiderina reprezintă aproape 90% din fierul total al organismului.

Tratamentul cu Fe în anemia feriprivă repară prompt și complet deficitul de hemoglobină. Totuși, astăzi este clar că deficiența de fier este o boală complexă, de sistem, în care sînt implicate aproape toate celulele.

Funcția tuturor hem-proteinelor, inclusiv a hemoglobinei, este implicată în metabolismul oxidativ. Un grup mare al unor enzime esențiale cu fier și care conțin 1% din fierul total al organismului îl reprezintă citocromii a, b, c prezenți în mitocondriile tuturor celulelor aerobice.

În eritrocite, citocromii din reticulul endoplasmatic procură energia pentru sinteza proteinelor. Activitatea citocromilor din mucoasa bucală, intestinală, rinichi și ficat este redusă în caz de deficit de fier (12, 13, 14).

Activitatea catalazei care conține 4 grupări de hem și care în peroxizomii ficatului reprezintă cam 16% din totalul proteinelor este de asemenea scăzută în deficiența de fier.

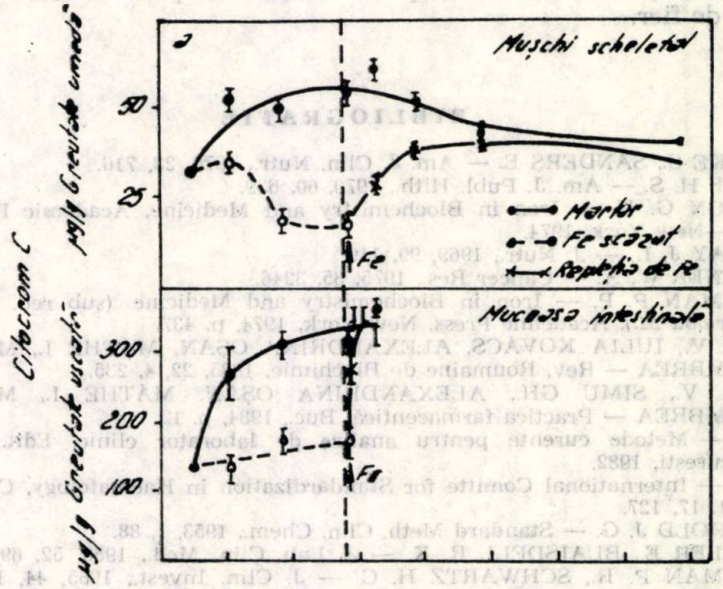


Fig. 5

Cercetările noastre, efectuate pe cobai ținuți la regim sărac în fier, au confirmat aceasta (7). Reducerea activității a fost interpretată ca fiind urmarea scăderii sintezei hem-proteinelor, datorită deteriorării aparatului sintetizant al proteinelor. Reactivarea catalazei din globulele roșii începe după o săptămînă de tratament cu fier (15).

Revenirea activității citocromului c din mușchii scheletali și mucoasa intestinală are loc tot după tratamentul cu fier (fig. 5, după Dallman și Schwartz — 13).

În ficatul șobolanilor ținuți la regim sărac în fier, mitocondriile revin la configurația normală după 5 zile de tratament cu fier.

Activitatea citocromoxidazei din ficatul șobolanilor deficitari în fier revine integral după 10—15 zile de tratament. Aceasta corespunde cu viteza de refacere a constituenților mitocondriali cu DNA, proteinele totale și citocromul c.

Reversibilitatea anemiei feriprive în urma tratamentului ar putea conduce la falsa impresie de normalitate, deoarece toate testele obișnuite de laborator sînt normale. Totuși în ultimul timp posibilitatea unor sechele de lungă durată a atras atenția cercetătorilor. Astăzi se consideră că un deficit proteincaloric sever în primii ani de viață are ca rezultat un deficit permanent în ce privește creșterea și funcțiile intelectuale. Sechele de lungă durată datorate deficitului de fier, în special

în prima perioadă de dezvoltare, trebuie considerate posibile. Chiar dacă prin medicație și dietă starea biochimică a țesuturilor se normalizează, aceasta nu înseamnă neapărat că nu există sechele. Efectele secundare ale unor astfel de deficiențe temporare sînt mai puțin reversibile decît deficiența însăși, ca dovadă consecințele pe termen lung ale unor perioade scurte de hipoxie sau hipoglicemie.

În consecință, se impune cercetarea pe lungă durată a deficitului de fier și începerea tratamentului cu preparate de fier încă de la primele semne și continuarea timp de cîteva luni pînă la restabilirea rezervelor de fier.

BIBLIOGRAFIE

1. KRIPKE S., SANDERS E. — Am. J. Clin. Nutr., 1970, 23, 716.
2. WHITE H. S. — Am. J. Publ. Hlth., 1970, 60, 639.
3. BEATON G. H. — Iron in Biochemistry and Medicine, Academic Press, Londra—New York, 1974.
4. KELSAY J. L. — J. Nutr., 1969, 99, 119.
5. GORTNER W. A. — Cancer Res., 1975, 35, 3246.
6. DALLMAN P. P. — Iron in Biochemistry and Medicine (sub red. *Jakobs A., Worwod M.*), Academic Press, New York, 1974, p. 437.
7. BOTA V., IULIA KOVÁCS, ALEXANDRINA OȘAN, MÁTHÉ I., MARIOARA TAMBREA — Rev. Roumaine de Biochimie, 1985, 22, 4, 235.
8. BOTA V., SIMU GH., ALEXANDRINA OȘAN, MÁTHÉ I., MARIOARA TAMBREA — Practica farmaceutică, Buc., 1984, p. 12.
9. * * * — Metode curente pentru analize de laborator clinic, Edit. Medicală, București, 1922.
10. * * * — International Comitte for Standardization in Haematology, Clin. Chem., 1971, 17, 127.
11. REINHOLD J. G. — Standard Meth. Clin. Chem., 1953, 1, 88.
12. BENTLER E., BLAISDELL R. K. — J. Lab. Clin. Med., 1958, 52, 694.
13. DALLMAN P. R., SCHWARTZ H. C. — J. Clin. Invest., 1965, 44, 1 631.
14. DALLMAN P. R., GOODMAN J. R. — J. Cell. Biol., 1971, 48, 79.
15. BALCERZAK S. P., VESTER J. W., DOYLE A. P. J. — Lab. Clin. Med., 1966, 67, 742.

Articol intrat în redacție la 29.VI.1988.

Farmacia din Dobrogea în perioada interbelică. Preocupări, opinii*

Dr. farm. **V. Bostănaru**

După primul război mondial, farmaciștii dobrogeni și-au continuat activitatea, probîndu-și valoarea atît pe plan profesional, cît și pe cel social-cultural, rivalizînd cu cei din orașele mari ale țării și din capitală.

Ioan Berberianu — cel care și-a legat numele de apariția manualului *„Examenul de asistent în farmacie"*, editat de Societatea Farmaciștilor din România, în anii 1899—1900, și care avea să fie unicul manual din țară pus la dispoziția asistenților și chiar a studenților de la farmacie timp de mai mulți ani, pînă la apariția celui redactat de C. Kollo, s-a interesat, în calitatea de ajutor de primar și de problemele economice ale orașului său, organizînd pentru prima oară la Constanța oborul de cereale. Lui i se datorează și înființarea la Constanța, în anul 1920, a *„Uniunii ziariștilor dobrogeni"*, el fiind cel dintîi președinte al acesteia.

După decesul lui Ioan Berberianu, în anul 1922, fiul său, Ioan I. Berberianu, ca farmacist a continuat activitatea tatălui, îndeplinind printre altele și funcția de secretar al Cercului farmaciștilor din Constanța și al revistei acestuia, pînă la decesul său care a avut loc în anul 1937.

Înființarea Cercului farmaciștilor din Constanța a avut loc în anul 1921 și este legată de personalitatea farmacistului Pompei Ciupercescu care l-a condus mai mult de zece ani. În anul 1924, el a reușit să publice și *„Buletinul cercului"*, o revistă lunară, căreia i s-a asigurat o existență de șase ani.

Ședințele de lucru ale Cercului farmaciștilor aveau loc într-o încăpere din farmacia sa, numită Cenaclu. Aici se întîlneau farmaciștii orașului, tineri și vîrstnici, precum și invitații lor din celelalte orașe din Dobrogea și din țară.

Cercul farmaciștilor din Constanța și-a continuat activitatea în toată perioada interbelică, după plecarea lui Pompei Ciupercescu la București și după decesul farmacistului Ioan Miga, condus mai departe de un alt farmacist activ, Stelian Stăncescu. Redacția și administrația

---

* Comunicare prezentată la Societatea de Istoria Medicinei și Farmaciei, Filiala București, în ședința din 06.04.1987.

revistei se aflau la Farmacia Ciupercescu, din strada Carol nr. 6, Constanța.

Apariția periodicului s-a datorat în bună măsură muncii stăruitoare pe care a depus-o Pompei Ciupercescu în acești ani. Modestă ca format, paginație și preț, „*Revista Cercului farmaciștilor din Constanța*" a oglindit preocupările unui grup de profesioniști din Dobrogea și din restul țării, și în primul rînd al redactorului Pompei Ciupercescu. Vreo 15—20 de colaboratori îi trimiteau spre publicare articole științifice și profesionale, informații și literatură farmaceutică. Întîlnim monografii despre medicamente, despre metodele de preparare, așa cum era cea de extracție prin fermentare, preconizată de farmacistul Ioan Huzum din Focșani, despre farmacopee, despre învățămîntul farmaceutic și altele. Problemele de deontologie medicală ocupau un loc deosebit. Printre colaboratori întîlnim nume de rezonanță ca : I. Faltiș, I. Huzum, N. Sterescu, G. Dimitriu, Al. Iteanu, D. M. Ionescu, I. Roșu, Gh. P. Grințescu, Ion Polovrăgeanu, V. Grigorescu-Elvir, cunoscuți pentru preocupările lor științifice și sociale, dar și nume de practicieni : P. Cireșeanu, C. Mureșanu, I. Blumer, G. Amianth, St. Gheorghiu și alții. Au fost publicate de asemenea materiale legate de congresele farmaceutice de la Mehadia, Brașov și Cluj, dări de seamă, reportaje și cronici. Revistă cu orientare mai mult profesională și literară decît științifică, rămîne ca o mărturie a strădaniilor pentru progresul farmaciei și ca un act de acuzare pentru cei vinovați de vicisitudinile la care era supusă farmacia atunci. Este lăudabil că revista n-a alunecat pe panta politicianismului, a polemicii sterile și a denaturării adevărului, așa cum făcuseră alte reviste sau pseudoreviste din țară. Publicația a păstrat linia sa revendicativă de combatere a mercantilismului în domeniul medicamentului, a unor abuzuri profesionale și a practicii ilicite. Totodată, prin ea, Cercul farmaciștilor din Constanța a făcut legătura cu alte cercuri ale farmaciștilor din țară și din București, contribuind la difuzarea unor informații și preocupări mai deosebite ale acestora. Pompei Ciupercescu a fost cel mai prolific dintre autori. A. publicat aproape în fiecare număr cîte 3—4 articole. El considera că prepararea medicamentelor de către persoane insuficient pregătite și fără supraveghere înlătura garanția calității și aducea prejudicii bolnavilor, medicilor și farmaciei în general. Opinia pentru preocupările științifice, în acest sens apreciind pe farmaciștii militari Gh. P. Grințescu, A. Ionescu-Matiu, C. Cerbulescu, precum și pe alții, unii dintre ei fiind colaboratori ai revistei.

Privitor la învățămîntul farmaceutic, a militat pentru creșterea conținutului științific și a luptat pentru construirea unui local propriu al Facultății de Farmacie din București, organizînd în acest sens o coletă bănească. Pompei Ciupercescu a pledat pentru un stagiu de farmacie după terminarea facultății, pe o durată de 1—2 ani, timp în care absolventul să se familiarizeze atît cu cerințele publicului, cît și cu organizarea și conducerea unei farmacii. Vedem bine că acest deziderat se împlinește astăzi. După el, farmacistul trebuie să-și mențină și să-și îmbunătățească pregătirea profesională, citind mereu, să dovedească demnitate și prestanță și să păstreze secretul profesional. Era la curent cu noutățile din țară și de peste hotare, împotriva favorurilor în orice domeniu al farmaciei (concursuri, concesii, aprecieri), militînd totodată pentru creșterea responsabilității farmacistului în tot ceea ce întreprindea pentru apărarea sănătății populației.

În revistă apăreau frecvent articole care combăteau monopolurile din domeniul medicamentului, luptînd pentru indigenizarea preparării medicamentului conform vederilor timpului și pentru crearea unei industrii farmaceutice naționale. Ținînd seama că orașul Constanța era și port, el a combătut vehement traficul de stupefiante. Datorită stăruințelor lui Pompei Ciupercescu s-au pus bazele la Constanța a unui oficiu de aprovizionare cu medicamente, mai înainte de a se fi decis înființarea celui de la București. Personalitate multilaterală, profesor de chimie, președinte al Camerei de Comerț și Industrie, distins cu „Meritul Comercial și Industrial clasa I", membru în Comisia farmaceutică și vicepreședinte al Asociației generale a farmaciștilor din România, Pompei Ciupercescu a desfășurat o neîntreruptă activitate și pe tărîm social. Mai consemnăm interesul său manifestat printr-un studiu și mai multe conferințe la Constanța și în capitală despre istoria și evoluția farmaciilor din Dobrogea și despre viața și activitatea fostului său îndrumător, farmacistul Ioan Berberianu. Printre acțiunile sale merituoase — de pe vremea cînd se găsea la conducerea orașului — se numără și înființarea unor posturi de prim ajutor în porturi, mai întîi în Constanța, înzestrate cu o mică trusă de farmacie. Această măsură a fost extinsă la vasele maritime și fluviale. În colaborare cu dr. I. Biberi, a publicat o broșură cu indicațiile medicale de prim ajutor pentru accidentații de pe nave. În 1934, mutîndu-se la București, P. Ciupercescu și-a continuat activitatea ca membru în Comisia chimico-farmaceutică a Ministerului Sănătății și Prevederilor Sociale. A decedat în anul 1957.

În cadrul Cercului de farmaciști din Constanța și alături de P. Ciupercescu, colegi de facultate și buni prieteni, a activat și farmacistul *Ioan Miga.*

De numele farmacistului Ioan Miga se leagă fapta sa de arme săvîrșită în timpul primului război mondial. Cu riscul pierderii libertății și chiar a vieții, împreună cu cîțiva soldați și cîteva atelaje, s-a întors la Brăila în timp ce inamicul ocupa orașul prin sud, infiltrîndu-se în locul unde se aflase spitalul Corpului 5 Armată și reușind să încarce în timp util întregul stoc de medicamente pe care apoi l-a transportat intact la Galați. Pentru această acțiune curajoasă, considerată faptă de arme, locotenentul în rezervă farmacist Ioan Miga, originar din comuna Lancrăm, de lîngă Sebes Alba, a fost citat prin ordin de zi și decorat cu ordinul „Coroana României în grad de ofițer". Ulterior a fost înscris în controalele armatei ca farmacist cu gradul de colonel, primind și treapta superioară a ordinului „Coroana României în grad de comandor".

În anul 1922, farmacistul Ioan Miga — susținut de Pompei Ciupercescu — inițiază un nou program de lucru pentru farmaciile din Constanța și anume, dintre cele cinci farmacii existente la acea dată în oraș, o singură farmacie putea asigura prin rotație garda de prînz și de noapte — celelalte rămîneau închise în acest timp. Acest program era corespunzător în acele vremuri, raportat la populația Constanței, cu toate că Serviciul sanitar al orașului făcuse opoziție, reclamînd cazul Ministerului Sănătății. Ioan Miga, om dîrz, a reușit să-și impună punctul de vedere. În acest mod farmaciile din Constanța au fost deschizătoare de drum pe plan național, reușind să impună un program de lucru mai echitabil. Sistemul lor a fost adoptat apoi și de alte orașe. În urma apariției regulamentului de funcționare interioară a farmaciilor

din România, în anul 1924, experimental, și în anul 1927 obligatoriu, programul inițiat de Ioan Miga a devenit o realitate. De asemenea, Ioan Miga a militat permanent ca farmaciștii să aibă condiții mai bune de lucru. Pe timpul cît a lucrat ca salariat cunoscuse programul dur al farmaciilor din toată țara, un program continuu, zi și noapte, cu scurte pauze, doar pentru masă — uneori servită chiar la locul de muncă.

Odată cu înființarea Colegiului general al farmaciștilor din România, Ioan Miga a fost ales președinte al Colegiului județean Constanța, funcție pe care a deținut-o pînă la decesul lui, cînd a fost înmormîntat cu onoruri militare (1935).

În 1937, deschidea o farmacie la Constanța, *Ecaterina Welles*, a cărei teză de doctorat *„Contribuțiuni la studiul și răspîndirea saponinelor în regnul vegetal"*, a fost primită cu elogii. Încă din anul doi de facultate la București (1925) Ecaterina Welles a lucrat ca preparator și apoi ca asistent la catedra de botanică farmaceutică condusă de profesorul Theodor Solacolu, impunîndu-se ca un viitor cercetător. Concluziile tezei de doctorat și alte comunicări legate de acest domeniu al botanicii farmaceutice au fost publicate atît în țară, cît și în străinătate (Franța, Germania). Astfel, Ecaterina Welles a rămas o importantă cercetătoare din perioada interbelică, considerată primul doctor în farmacia din Dobrogea. Ea a stabilit că saponina se comportă întocmai ca orice altă substanță de rezervă, fiind capabilă să se acumuleze și să dispară în raport cu stadiile de dezvoltare. A extras saponina din semințele de *Avena Elatior*, care, supuse la hidroliză, au creat posibilitatea obținerii în stare cristalizată a sapogeninei.

Numele Ecaterinei Welles — decedată în iunie 1985 — va rămîne în analele istoriografiei noastre farmaceutice datorită contribuțiilor ei la dezvoltarea farmacei românești, a profilului ei moral de bun cetățean.

În perioada interbelică s-au afirmat și unii farmaciști practicieni așa cum a fost *Gheorghe Balguranide*, un pasionat al profesiei, cunoscut și apreciat de populația orașului Constanța și cea din împrejurimi. Avea, pe lîngă o pregătire bună profesională și multe cunoștințe medicale, pentru care inspira încredere bolnavilor. A rămas proverbială zicala : „Mă duc la domnul Gheorghe pentru că știu că mă face bine".

Buni farmaciști practicieni au fost : *Petru și Cornelia Mihăilescu, C. Ciomu, Panait Contoguri, Sofia Petroniu, D. Enăchescu, Dionisie Marulis, A. Vasiliu, I. Zuchi, R. Andreescu, Gh. Vasilescu ; grupul tulcean Constantinescu, Melinescu, Lăpușnic, Boganov* și alții.

În această perioadă, Dobrogea a fost înzestrată cu farmacii bine aprovizionate cu medicamente, detașîndu-se prin aspect, organizare și conduită. Medicii au fost satisfăcuți pentru că aveau la îndemînă medicația dorită. Farmaciștii dobrogeni s-au străduit să dea profesiei lor prestigiul de care se bucurau și celelalte profesiuni medicale. Ei au constituit un prețios și valoros element de ordine și civilizație pentru dezvoltarea acestei provincii românești.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. * * * — Revista cercului farmaciștilor din Constanța (1924—1929).
2. BOSTĂNARU V., IUGULESCU C. — Figuri de farmaciști dobrogeni, în : „Apărarea Sănătății Ieri și Azi", p. 345—350, Edit. Medicală, București, 1984.
3. SOLACOLU TH., WELLES ECATERINA — Arch. Pharmaz. und Dtsch. Pharmaz. Ges., 1933, 470—477.

Articol intrat în redacție la 18.V.1987.

Indicele de clasificare : 615(501)(498)

ORSZÁGOS MÚSZAKI INFORMÁCIÓS KÖZPONTÉS KÖNYVTÁR 1883

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Оригинальные труды. Экспериментальные исследования

Д. Оцеляну, Г. Зуки, Мария Агнес Димитриу — *Синтез некоторых азометинов: мета-нитробензилиден-2-амино-5-R-меркапто-1,3,4-тиадиазолы* . 129

Елена Кристя, Дениза Михеле, Анна Карата, Шт. Тамашдан, В. Ризя — *Фармакодинамические исследования некоторых фармацевтических форм, содержащих экстракт из* Matricaria chamomilla 135

В. Киорян, И. Фенешан, А. Ганц, Ал. Ал. Александри, Р. Поп — *Изучение тормозящего действия на микроорганизмы 2-арилсульфонамидо-2-тионо-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринанилов* 143

Анета Вербуцэ, Юлиана Джурджя, Мариана Воитку — *Исследования в связи с заменой импортного тенсида семисинтетическим эмульгатором румынского производства в мази „Салиформ“* 151

Г. Зуки, Иляна Петреску, Родика Попеску — *Спектральные исследования в классе фосфорных VIII кислот. Изучение спектра в инфракрасном излучении некоторых моно- и диэтиловых фосфоновых эфиров, производных из некоторых ароматических альдегидов* 157

М. Тэмаш, М. Рошка — *Исследования в связи с сапонинами, содержащимися в местных видах растений* Solidago 167

Лукреция Истрэтеску-Гуци — *Содержание аскорбиновой кислоты в растениях из рода* Krinophyta 173

Маделена Паладе, Мария Александру, Адриана Гыриан — *Исследования в связи с выделением полифенолового компонента проантоцианидинового типа из* Equisetum maximum Lam *и его действие на растительную клетку* 177

В. Бота, Александрина Ошан И. Мате — *Исследования в связи с частотой случаев и с лечением железодефицитной анемии среди рабочих занятых на предприятиях химической индустрии* 183

История фармации

В. Бостэнару — *Фармация в области Добруджа в межвоенный период. Проявления особого интереса. Мнения* 189

Хроника

Рефераты

1980 FEB 14

SUMAR

Pag.

Lucrări originale. Cercetări experimentale

D. Oţeleanu, Gh. Zuchi, Maria-Agnes Dimitriu — *Sinteza unor azometine: meta-nitrobenziliden-2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazoli* 129

Elena Cristea, Denisa Mihele, Ana Carata, St. Tămăşdan, V. Rizea — *Cercetări farmacodinamice asupra unor forme farmaceutice cu extract de* Matricaria chamomilla 135

V. Chiorean, I. Feneşan, A. Hantz, Al. Al. Alexandri, R. Pop — *Studiul acţiunii inhibitoare asupra microorganismelor a 2-arilsulfonamido-2-tiono-5,5-dimetil-1,3,2-dioxafosforinanilor* 143

Aneta Verbuţă, Iuliana Giurgea, Mariana Voiteu — *Cercetări privind înlocuirea tensidului din import cu un emulgator semisintetic indigen în unguentul „Saliform"* 151

Gh. Zuchi, Ileana Petrescu, Rodica Popescu — *Cercetări spectrale în clasa acizilor fosforici VIII. Studiul spectral în IR al unor esteri fosfonici mono- şi dietilici derivaţi de la unele aldehide aromatice* 157

M. Tămaş, M. Roşca — *Cercetări asupra saponinelor din speciile indigene de* Solidago 67

Lucreţia Istrătescu-Guti — *Conţinutul în acid ascorbic la plantele din trunchiul* Krinophyta 173

Madelena Palade, Maria Alexandru, Adriana Hîrţan — *Cercetări privind izolarea unui constituent polifenolic de tip proantocianidinic din* Equisetum maximum Lam. *şi acţiunea sa pe celula vegetală* . . . 177

V. Bota, Alexandrina Oşan, I. Mathé — *Cercetări privind incidenţa şi tratamentul anemiei feriprive la muncitori care lucrează în industria chimică* 183

Istoria farmaciei

V. Bostănaru — *Farmacia din Dobrogea în perioada interbelică. Preocupări, opinii* 189

Cronică

Referate

„Cititorii din străinătate se pot abona prin ROMPRESFILATELIA sectorul Export-import presă P. O. Box 12—201 Telex 10376, Bucureşti, Calea Griviţei nr. 64—66".

EDITURA MEDICALĂ

I, P. Informaţia c. 2459

Lei 10

E 2159

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

REFERATIVA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

R 1989 -06- 04

COLEGIUL DE REDACȚIE :

Redactor responsabil : prof. D. GR. CONSTANTINESCU
Redactor responsabil adjunct : prof. V. STĂNESCU
Secretari responsabili de redacție : conf. VASILICA ANTONESCU
prof. ȘT. TĂMĂȘDAN

MEMBRI :

Col. farm. C. APREOTESEI, prof. A. ARIEȘAN (Cluj-Napoca), prof. V. CIOCÂNEA (Cluj-Napoca), conf. M. COTRĂU (Iași), farm. I. CRUCEANU, prof. L. ENESCU (Iași), conf. Z. FÎRȘIROTU, farm. M. GEORGESCU, prof. I. GRECU (Cluj-Napoca), farm. I. IONESCU, prof. GH. MORAIT, farm. N. OPRESCU, prof. D. OȚELEANU, farm. V. POPOVICI (Timișoara), farm. NICULINA POPA, conf. N. ȚUCHEL, farm. R. VASILIEV

4

OCTOMBRIE — DECEMBRIE 1988

CONTENTS

Page.

Original Contributions. Experimental Research

Rodica Vîlcu, Viorica Melzer, I. Ciocăzanu — *Chemical and thermal stability of amidopyrine correlated to the absorption in the organism* . . . 193

Iuliana Popovici, Steriana Braha, V. Dorneanu, Anişoara Hrişcu, Maria Vasilescu, Ileana Cojocaru, Alina Cojan, Ioana Bejan, Virginia Munteanu, Luiza Marin — *Stabilising agents employed for the optimization of ophtalmic suspensions of Indomethacyne* 201

Iuliana Popovici, Steriana Braha, V. Dorneanu, Rodica Cuciureanu, Luiza Găureanu Marin, Viorica Trandafir, P. Gherasim — *Studies on collagen gels with sulphamethoxydiazine employed in dermatology* . . 207

M. Roşca, M. Tămaş — *Studies on* Galegae herba *products* 217

Luminiţa Păunescu — *Derivatives of neutral red with medicinal drugs* . 223

D. Bălălău, Vasilica Antonescu, Eufemia Ştefănescu, Elena Roşu, T. Stan — *Contributions to the spectrophotometric determination of nitro- and nitrosoderivatives* 229

Gh. Zucchi — *Spectral studies in the phosphoric acid class. IX. UV spectral studies of phosphoric derivatives of o-, p-hidroxy-benzaldehide, and p-dimethyl-aminobenzaldehide* 235

C. Măruţoiu, C. Sîrbu, Miloslav Nemaş, R. V. Săndulescu — *Separation and detection of vitamine on fluorescent R silicagels by thin-layer chromatography* 247

Summaries of the journal for 1988

Reviews

Surveys

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE FARMACIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 8–10, Sectorul I – Telefon 13.89.73 – 14.10.71

VOLUMUL XXXVI OCTOMBRIE 4 DECEMBRIE 1988

ORSZÁGOS MŰSZAKI KÖNYVTÁR

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Stabilitatea chimică și termică a piramidonului în corelație cu gradul de absorbție în organism

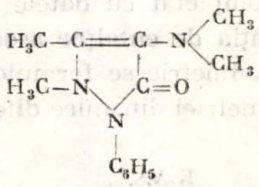
Rodica Vilcu, Viorica Melzer, I. Ciocăzanu

Catedra de Chimie Fizică și Tehnologie Electrochimică, București

Analiza termogravimetrică și termodiferențială este tot mai frecvent aplicată în stabilirea unor particularități ale medicamentelor, cu repercusiuni directe asupra efectelor lor biologice. În acest sens, se pot enumera diferite contribuții. G. Pellizza (1) studiază formele solvatate ale rimfapicinei ; J. Masse (2) identifică prin această tehnică solvații succinil-sulfatiazolului ; B. W. Müller (3) studiază formele polimorfe ale aspirinei ; L. Borka (4, 5) pune în evidență trei forme polimorfe cristaline ale palmitatului de cloramfenicol și a unei forme amorfe corelînd activitatea lor biologică cu căldura lor de topire, variabilă de la o formă la alta etc.

În lucrarea de față s-a testat prin analiză termică, termodiferențială și clarimetrie dinamică diferențială piramidonul de diametru granulare diferite, precum și efectul comprimării prin tehnici diferite.

S-a examinat stabilitatea chimică și termică a substanței active din piramidon : 4-dimetilamino-antipirină (formula 1), parametrii care au



rol foarte important în evaluarea gradului de absorbție în organism. Se observă că absorbția crește cu entalpia (6).

Din punct de vedere biologic, nu prezintă importanță substanțele medicamentoase stabile chimic, caracterizate prin temperaturi ridicate de topire și solubilități mici. Importanță prezintă formele metastabile ale substanței active din medicamente cu eficacitate curativă sporită, care se obțin în condițiile atingerii echilibrului termodinamic. Pentru testarea stabilității piramidonului s-au utilizat tehnici moderne : analiza termogravimetrică, termodiferențială și calorimetria dinamică diferențială.

Atît analiza termogravimetrică-termodiferențială, cît și calorimetria dinamică diferențială s-au realizat cu aparate cu performanțe deosebite și anume termobalanță Perkin-Elmer tip TGS-2, respectiv calorimetrul aceleiași firme tip DSC-2. Toate determinările s-au efectuat într-o atmosferă controlată de argon.

Datele de analiză termogravimetrică au fost prelucrate pe baza teoriei Freeman-Carroll (6), în vederea obținerii parametrilor cinetici ai procesului de descompunere termică. Potrivit acestei teorii, energia de activare, ordinul de reacție și variația masei cu temperatura sînt corelate de relația :

$$\frac{\frac{\Delta E^*}{2{,}303\ R}\Delta(1/T)}{\Delta \log W_r} = -n + \frac{\log \frac{dW}{dt}}{\Delta \log W_r} \qquad (1)$$

unde : T este temperatura (K)

$W_r = W\infty - W$; $W\infty$ — masa probei la sfîrșitul procesului de descompunere termică, W — masa probei la momentul t.

ΔE^* — energia de activare (Kcal/mol)

W, $W\infty$, dW/dt se obțin direct din curbele termogravimetrice și termodiferențiale.

Prin reprezentarea grafică a lui $\Delta \log \frac{dW}{dt} / \Delta \log W_r$ în funcție de $\Delta (1/T)/\Delta \log W_r$ se obține o dreaptă numită dreapta Freeman-Carroll din a cărei pantă se poate calcula energia de activare, iar din ordonata la origine ordinul de reacție. Rezultatele furnizate de analiza termică diferențială s-au completat cu datele obținute prin calorimetrie dinamică diferențială. Variația de entalpie asociată proceselor fizico-chimice caracterizate termogravimetric se formulează printr-o relație adaptată particularităților calorimetriei dinamice diferențiale.

$$\Delta H = \frac{K.A.S.}{G.V_H}\ (cal, g) \qquad (2)$$

unde : K — constanta aparatului (determinată cu indiu)

A — aria picului înregistrat (mm^2)
S — sensibilitatea utilizată (mcal/sec)
G — masa probei (mg)

V_H — viteza de derulare a hîrtiei înregistratorului (mm/min).
S-au supus studiului 4 tipuri de piramidon cu diametre granulare diferite și comprimate de asemenea prin modalități diferite.

I $\varnothing$ 0 2 μ m

II 0 2 $< \varnothing <$ 0,315 μ m — comprimare umedă

III $\varnothing <$ 0,34 μ m

IV $\varnothing <$ 0,5 μ m — comprimare uscată

Termogramele pentru piramidonul I sînt prezentate în figura 1, care evidențiază că este stabil în atmosferă de argon pînă la temperatura de 164,89°C cînd începe să se descompună termic atingînd viteza maximă

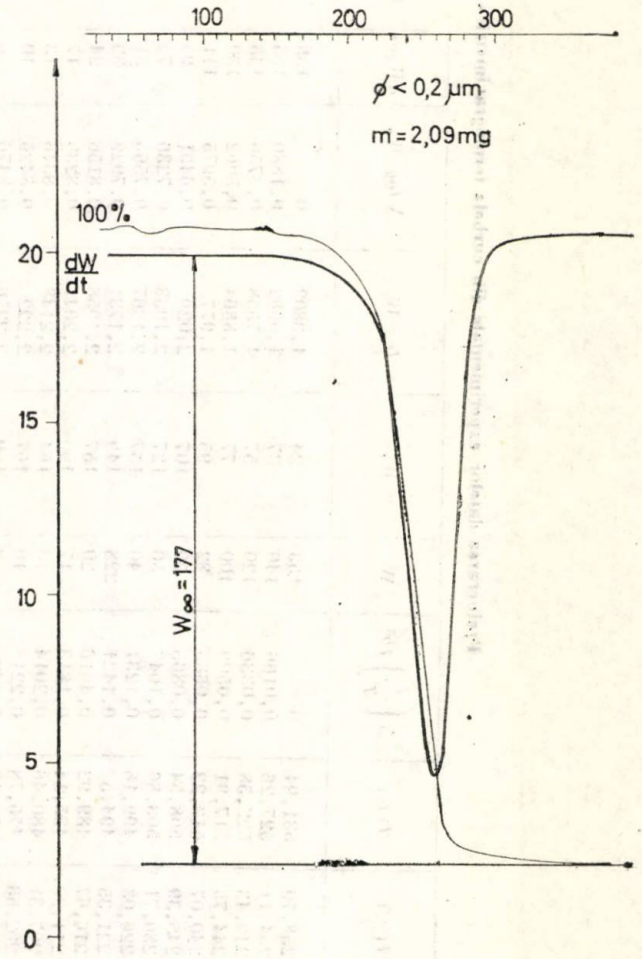


Fig. 1. — Curbele termogravimetrice și termodiferențiale pentru piramidon I ($\varnothing < 0{,}2$ µm).

Tabelul 1

Prelucrarea datelor experimentale din curbele termogravimetrice și termodiferențiale 1

$T(°C)$	$T(K)$	$\Delta\left(\frac{1}{T}\right)10^3$	W	W_r	$log\ W_2$	$\Delta\ log\ W_2$	dW/dt	$log\ \frac{dW}{dt}$	$\Delta\ log\ dW/dt$	$\frac{\Delta\ log\ \frac{dW}{dt}}{\Delta\ log\ W_r}$	$\frac{\Delta\left(\frac{1}{T}\right)\cdot 10^{-3}}{\Delta\ log\ W_r}$
258,79	531,94	0	153	24	1,3802	0	158	2,1986	0	—	—
254,11	527,26	0,0166	140	37	1,5682	0,1880	155	2,1903	−0,008268	−0,04398	0,08829
249,43	522,58	0,0336	120	57	1,7558	0,3756	145	2,1613	−0,03723	−0,09912	0,08945
244,75	517,91	0,0509	100	77	1,8864	0,5062	130	2,1139	−0,08465	−0,1672	0,10055
240,07	513,22	0,0685	82	95	1,977	0,5975	111	2,04532	−0,1532	−0,2564	0,1146
245,39	508,54	0,0865	70	107	2,029	0,6491	95	1,9777	−0,2209	−0,3403	0,13326
230,71	503,86	0,1047	50	127	2,1038	0,7236	72	1,8573	−0,34126	−0,4716	0,14469
226,03	499,18	0,1231	40	137	2,1367	0,7565	51	1,7075	−0,4910	−0,649	0,1627
221,35	494,5	0,1421	228	149	2,1731	0,7929	33	1,5185	−0,6800	−0,7929	0,1792
216,67	489,92	0,4616	20	157	2,1958	0,8156	24	1,3802	−0,81838	−1,0034	0,1981
211,99	485,14	0,1813	17	160	2,2041	0,8239	17	1,2304	−0,9681	−1,1750	0,2200
207,31	480,46	0,2014	13	164	2,2148	0,8346	13	1,1139	−1,08465	−1,2996	0,2413
202,63	475,78	0,221	10	167	2,222	0,8425	10	1,000	−1,1986	−1,4226	0,26338
107,95	471,10	0,242	8	169	2,2278	0,8476	8	0,903	−1,2955	−1,5284	0,2863
193,27	466,42	0,264	7	170	2,2304	0,8502	6	0,7781	−1,4204	−1,6706	0,3105
188,59	461,74	0,2858	6	171	2,2329	0,85279	5	0,6989	−1,4996	−1,75846	0,3351
183,61	456,76	0,309	4,5	172,5	2,2367	0,8565	3	0,4771	−2,1986	−2,5669	0,3612
178,93	452,08	0,332	4	173	2,2380	0,8578	2	0,3010	−1,8975	−2,2120	0,3870
174,25	447,42	0,3552	3	174	2,2405	0,8603	1	0	−2,1986	−2,5556	0,4128
169,57	442,72	0,378	2,5	174,5	2,2417	0,86159	1	0	−2,1986	−2,55179	0,4396
164,89	348,04	0,9931	2	175	2,2430	0,8628	0,5	−3,01	−2,4996	−2,8970	1,1510
						$W\infty = 177$					

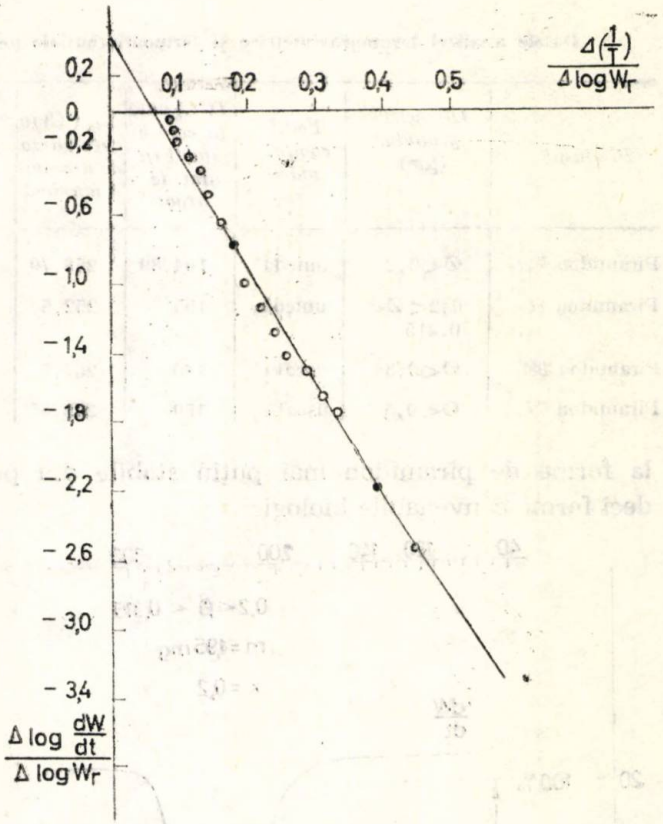


Fig. 2. — Dreapta Freeman-Carroll pentru piramidon I ($\varnothing$ < 0,2 μm).

de descompunere la 258,79°C, temperatură la care descompunerea s-a făcut în procent de 86,44%.

Prelucrarea uneia din aceste termograme este prezentată în tabelul I.

Cu ajutorul datelor prezentate în acest tabel s-a trasat dreapta Freeman-Carroll (fig. 2) care a permis calcularea energiei de activare și ordinul de reacție pentru descompunerea termică a acestui produs.

Pentru energia de activare s-a găsit valoarea 31,25 Kcal/mol, iar pentru ordinul de reacție 0,4.

Urmînd același tratament, au fost obținute curbele termogravimetrice și termodiferențiale pentru piramidon II, III, IV prezentate în figurile 3, 4, respectiv 5.

Rezultatele obținute sînt sintetizate în tabelul II.

Se desprinde concluzia că, în cadrul aceluiași mod de comprimare, stabilitatea chimică crește cu creșterea diametrului granular. Cum din punct de vedere biologic convin formele metastabile, înseamnă că este preferabil ca în procesul de producție să se utilizeze formele cristaline cu diametre cît mai mici posibil, forme care se absorb ușor în organism.

Studiul comparativ al celor două modalități de comprimare arată că pentru diametre comparative, procedeul de comprimare uscată duce

Tabelul II

Datele analizei termogravimetrice și termodiferențiale pentru piramidon I—IV

Produsul	*Diametrul granular (μm)*	*Felul comprimării*	*T(°C) până la care e stabil în atm. de argon*	*T_m (°C) la care viteza de descom. e maximă*	*% descompunerii la T_m*	*Energia de activare Kcal/mol*	*Ordinul de reacție*
Piramidon I	$\varnothing < 0,2$	umedă	164,89	258,79	86,44	31,25	0,4
Piramidon II	$0,2 < \varnothing < 0,315$	umedă	155	252,5	79,43	34,037	0,64
Piramidon III	$\varnothing < 0,34$	uscată	140	267,5	74,56	20,409	0,26
Piramidon IV	$\varnothing < 0,5$	uscată	150	276,66	92,02	22,003	0,58

la forme de piramidon mai puțin stabile din punct de vedere chimic, deci forme convenabile biologic.

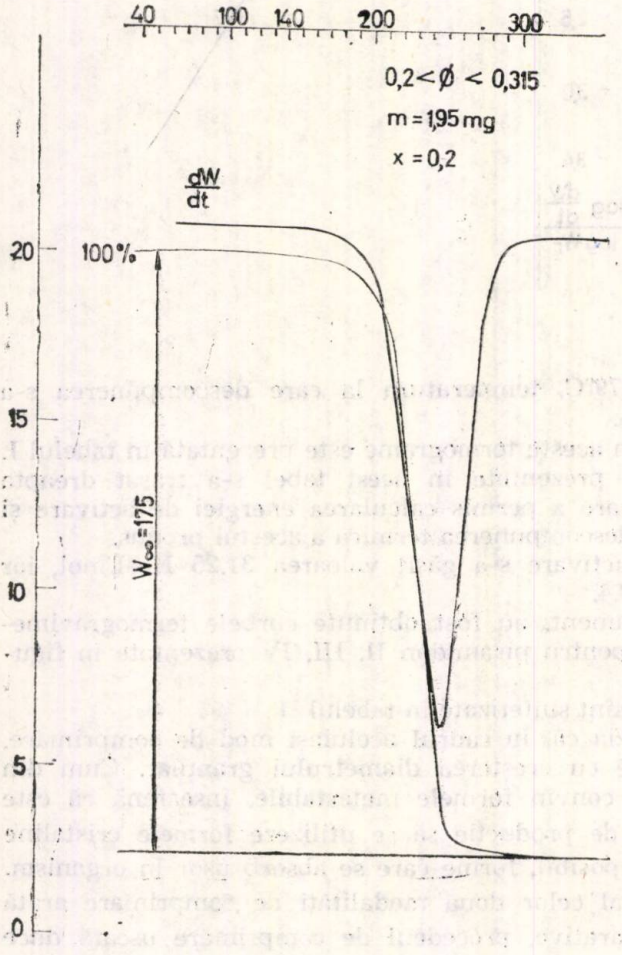


Fig. 3. — **Curbele termogravimetrice și termodiferențiale pentru piramidon II ($0,2 < \varnothing < 0,315$ μm).**

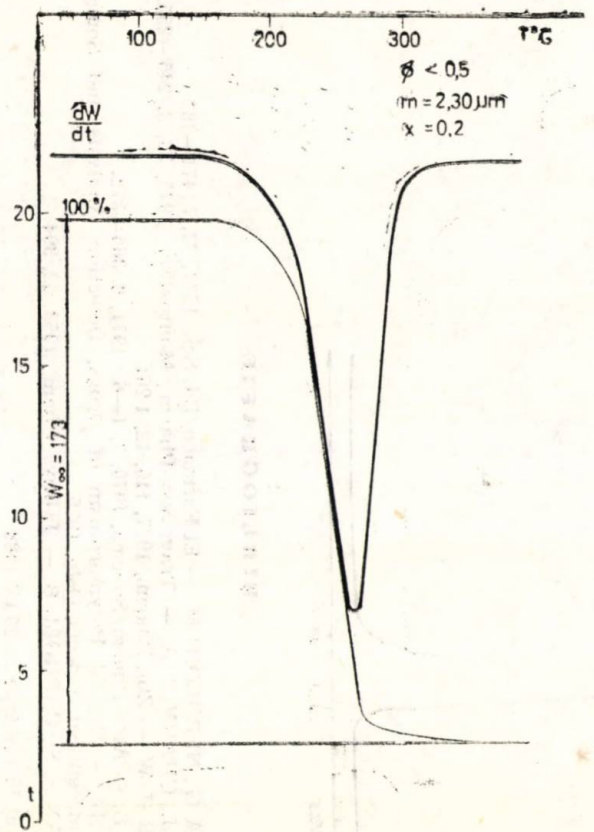


Fig. 4. — Curbele termogravimetrice și termodiferențiale pentru piramidon III (∅ < 0,34 µm).

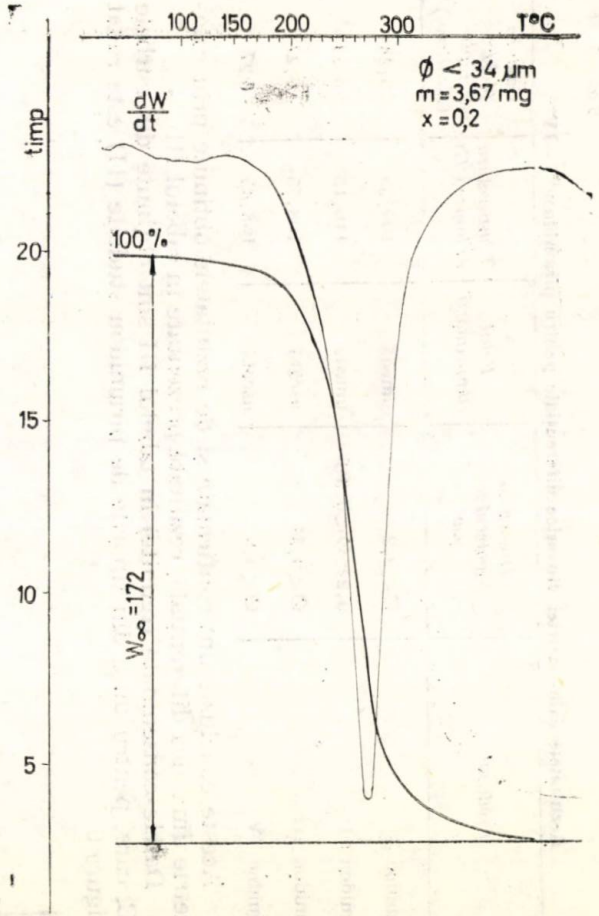


Fig. 5. — Curbele termogravimetrice și termodiferențiale pentru piramidon IV (∅ < 0,5 µm).

Tabelul II

Rezultatele calorimetriei dinamice diferențiale pentru piramidon I—IV

Produsul	*Diametrul molecular μm*	*Felul comprimării*	*Temperatura de topire (°C)*	*Căldura molară de topire (Kcal/mol)*
Piramidon I	$\varnothing < 0,2$	umedă	109,55	6,28
Piramidon II	$0,2 < \varnothing < 0,315$	umedă	110,15	6,29
Piramidon III	$\varnothing < 0,34$	uscată	108,75	6,27
Piramidon IV	$\varnothing < 0,5$	uscată	108,85	6,27

Aceste concluzii sînt confirmate și de rezultatele obținute prin calorimetrie dinamică diferențială, rezultate prezentate în tabelul III.

Datele consemnate (reunite) în tabelul III sînt obținute din curbele DSC, care, pentru unul din tipurile de piramidon studiate (11) este redat în figura 6.

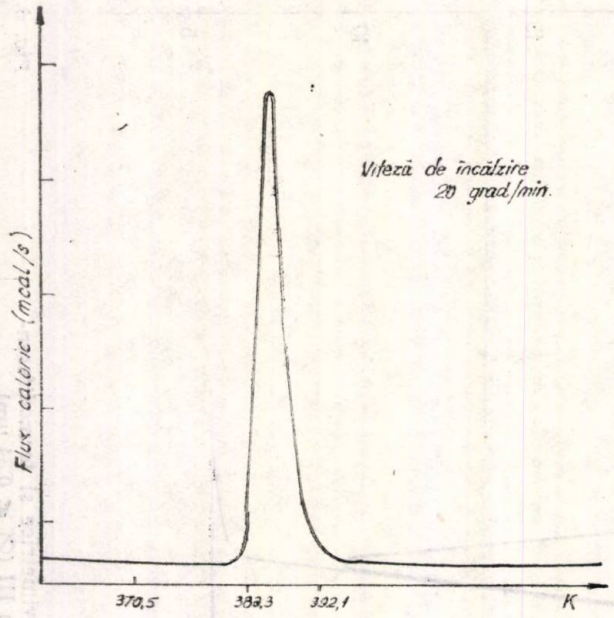


Fig. 6. — Curbele CDD pentru piramidon II.

BIBLIOGRAFIE

1. PELIZZA G., NEBULONI M. — El Farmaco, Ed. Sci., 1977, 32, 7, 471—482.
2. MASSE J., CHAUVET A. — Trav. Soc. Pharm., Montpellier, 1975, 33, 3, 245—256.
3. MULLER B. W. — Zbl. Pharm., 1977, 116, 12, 1 261.
4. BORKA L. — Acta Pharm. Suecica, 1970, 7, 1—6 ; 1971, 8, 365—372.
5. BORKA L. — Crystal Polymorphism of Drugs, Detection Analysis and Some Pharmaceutical Aspects, Oslo, 1976.
6. FREEMAN E. S., CARROLL B. — J. Phys. Chem., 1958, 62, 394.

Articol intrat în redacție la 20.IV.1988.

Indicele de clasificare : 615.754.6—033

Agenți stabilizanți utilizați pentru optimizarea suspensiei oftalmice cu Indometacin 1%

Iuliana Popovici, Steriana Braha, V. Dorneanu, Anișoara Hrișcu, Maria Vasilescu, Ileana Cojocaru
Facultatea de Stomatologie-Farmacie, I.M.F. Iași ;

Alina Cojan, Ioana Bejan, Virginia Munteanu, Luiza Marin
Oficiul Farmaceutic Galați, Farmaciile nr. 73 și 9

REZUMAT *În cercetarea întreprinsă s-au formulat picături pentru ochi — suspensie, conținînd 1% Indometacin, clorură de sodiu și fenosept, în asociere cu macromolecule ca: metilceluloză, alcool polivinilic, polividonă și hidrolizate de colagen H_{08} și H_{02}.*

S-au urmărit parametrii caracteristici colirelor: aspect, pH, indicele de refracție, viteza și raportul de sedimentare, densitatea și vîscozitatea. S-a efectuat testul de toleranță biologică locală pe conjunctiva de cobai.

Din studiile efectuate s-a constatat că numai suspensia oftalmică cu Indometacin 1% stabilizată cu hidrolizat de colagen H_{08} are cea mai bună toleranță biologică locală.

Oftalmologie
Colire
Indometacinum

Indometacinul (1-(p-clorbenzoil) — 5-metoxi-2-metil-indol-3-il-acetic) antiinflamator nesteroidian cu acțiune imediată este utilizat din ce în ce mai mult în ultimii ani sub formă de picături oculare, în concentrație de 0,5—1% (1—6), ca înlocuitor al hidrocortizonului, care este acuzat de acțiune iritantă asupra mucoasei conjunctivale. De asemenea, se semnalează faptul că utilizarea îndelungată a colirului cu hidrocortizon conduce la glaucom (7).

Indometacinul acționează prin inhibarea biosintezei de prostaglandine (mediatori chimici ai inflamației) și diapedeza polimorfonuclearelor (8).

Realizarea unui colir cu indometacin stabil, eficace și cu toleranță biologică locală este dificilă datorită fotosensibilității, acțiunii puternic iritante asupra mucoasei conjunctivale, cît și insolubilității în apă a sub-

stanței, în timp ce prin dizolvare în mediu alcalin hidrolizează rapid, pierzîndu-și activitatea terapeutică (8—11).

Studii de solubilizare a indometacinului au făcut obiectul cercetărilor în ultimii ani, în vederea realizării unei soluții injectabile (12—15), cît și a unor colire (16—18). Din cauza pH-ului acid realizat la prepararea soluțiilor injectabile autorii recomandă introducerea unui anestezic local.

Prescrierea în receptura farmaciilor din Oficiul farmaceutic Galați a suspensiei oftalmice cu Indometacin 1% ne-a determinat să studiem posibilitatea formulării unor colire cu indometacin stabile, eficace, dar care să aibă și o bună toleranță locală.

În scopul realizării unor suspensii stabile, a prelungirii acțiunii la nivelul zonei oculare, cît și a măririi toleranței biologice locale am utilizat agenții vîscozifianți recomandați pentru colire. Astfel, pe lîngă clasicele macromolecule : metilceluloză, carboximetilceluloză, polividonă, alcool polivinilic, am utilizat și hidrolizatele de colagen H_{08} (greutatea moleculară = 20 000) și H_{02} (greutatea moleculară = 270 000), noi polimeri bioresorbabili și biodegradabili indigeni, care îndeplinesc condițiile unui bun agent vîscozifiant pentru colire.

S-au formulat suspensii oftalmice cu 1% indometacin, clorură de sodiu 0,4% ca izotonizant și 0,001% fenosept drept conservant, în prezență de macromolecule (tabelul I). Clorura de benzalconiu nu este indicată pentru asigurarea sterilității colirului, deoarece produce cu indometacinul un complex insolubil (16).

Tabelul I

Formule de suspensii oftalmice cu indometacin 1%

Componentele (g)	*Formula*					
	1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*
Indometacin	1	1	1	1	1	1
Clorură de sodiu	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Soluție fenosept 0,2%	1	1	1	1	1	1
Metilceluloză	1					
Carboximetilceluloză sodică		0,5				
Alcool polivinilic			1,4			
Polividonă				3,5		
Fosfat disodic.12 H_2O				4		
Fosfat monosodic.1 H_2O				2		
Hidrolizat de colagen H_{08}					3,5	
Hidrolizat de colagen H_{02}						3,5
Apă la	. . . . .	. . . . .	100	. . . . .	. . . . .	. . . . .

Caracteristicile suspensiilor oftalmice cu indometacin 1% sînt prezentate în tabelul II.

Preparatele au aspect alb-lăptos (formulele 1, 2 și 3), gălbui (formula 4) sau crem (formulele 5 și 6), foarte fine, omogene și stabile pe o perioadă de timp mai mare decît cea necesară aplicării colirului.

Determinarea vitezei de sedimentare a suspensiilor oftalmice cu Indometacin 1%, în funcție de timp s-a efectuat prin măsurarea periodică a sedimentului (tabelul III și fig. 1).

Tabelul II

Caracteristicile suspensiilor oftalmice cu indometacin 1%

Formula	*Aspect*	*pH*	*Indice de refracție*	*Densitate*	*Viscozitate CP*
1	alb-lăptos, partic. au tendință la aglomerare	5,11	1,3361	1,0094	3,9576
2		5,89	1,3346	1,0052	2,8495
3	alb-lăptos	5,32	1,3360	1,0087	1,5842
4	gălbui	6,89	1,3465	1,04226	1,1789
5	crem, omogen	5,38	1,3411	1,0196	0,6872
6	crem, omogen	4,86	1,3415	1,01927	0,7754

Rezultatele determinărilor evidențiază o foarte bună stabilitate în timp pentru formulele 1, 2, 3, 5 și 6, care-și mențin timp de 12 ore o

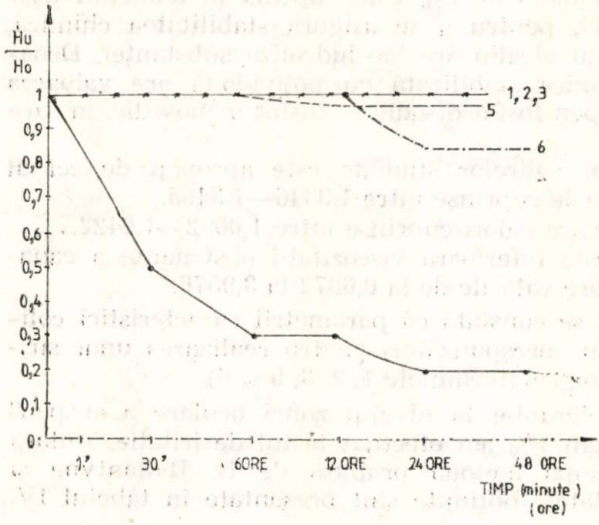


Fig. 1. — Variația raportului de sedimentare **Hu/Ho**, în funcție de timp al suspensiilor cu indometacin 1%.

înălțime a sedimentului între 98—100%, având raportul de sedimentare $= \frac{Hu}{Ho}$ egal cu 1 sau aproape ; formula 4, la care s-a utilizat polividona

Tabelul III

Raportul de sedimentare Hu/Ho al suspensiilor oftalmice cu indometacin 1%

Timp	*Formula / Raport Hu/Ho*					
	1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*
1 minut	1	1	1	1	1	1
20 minute	1	1	1	0,5	1	1
6 ore	1	1	1	0,3	0,98	1
12 ore	1	1	1	0,3	0,98	1
24 ore	1	1	1	0,2	0,98	0,85
48 ore	1	1	1	0,2	0,98	0,85
6 zile	0,1	0,2	0,03	0,2	0,98	0,85

are raportul de sedimentare inferior lui 1 și anume 0,5 după 30 minute; 0,3 după 6 ore, ajungînd la 0,2 după 48 ore. După 6 zile de la preparare, formulele 1, 2 și 3 au depus un sediment vizibil, cu înălțimea de 10 mm, 20 mm și respectiv 3 mm, dar o mare parte din substanță rămîne suspendată în vehiculul vîscozifiant, preparatele menținîndu-și aspectul alb-lăptos. De asemenea, la formula 4 înălțimea sedimentului este de 20 mm, dar supernatantul este de culoare galben-limpede, ceea ce denotă că polividona realizează și o solubilizare a indometacinului.

Tot o acțiune de solubilizare se constată și la hidrolizatul de colagen H_{05} cu greutatea moleculară 20 000, care prin conținutul său bogat în aminoacizi (glicocol peste 30%), realizează o trecere în soluție a indometacinului.

Toate suspensiile oftalmice studiate se redispersează ușor prin agitare, cu excepția formei 3 (agent vîscozifiant — alcoolul polivinilic), la care redispersarea sedimentului se realizează mai greu, această macromoleculă avînd o ușoară tendință spre cimentare a suspensiei.

pH-ul colirelor cu Indometacin 1% este cuprins în domeniu ușor acid spre neutru : 4,86—6,89, pentru a se asigura stabilitatea chimică, cunoscînd faptul că în mediul alcalin are loc hidroliza substanței. Deoarece pH-ul suspensiei oftalmice stabilizată cu polividonă are valoarea 3,73 s-a asociat sistemul tampon fosfat disodic — fosfat monosodic, în care caz pH-ul devine 6,89.

Indicele de refracție al colirelor studiate este apropiat de cel al lichidului lacrimal și are valorile cuprinse între 1,3346—1,3465.

Densitatea preparatelor are valori cuprinse între 1,0052—1,0422.

Vîscozitatea colirelor este inferioară vîscozității obstruante a canalului lacrimal (40—60 cP) și are valorile de la 0,6872 la 3,9576.

Din aceste determinări se constată că parametrii caracteristici colirelor cu indometacin 1% sînt corespunzători pentru realizarea unor suspensii oftalmice stabile și omogene (formulele 1, 2, 3, 5 și 6).

În vederea stabilirii toleranței la nivelul zonei oculare a suspensiilor oftalmice cu indometacin 1% am efectuat testul de iritație oculară pe conjunctiva de cobai, după metodă propusă de B. Ballantyne și D. W. Swanston (20). Rezultatele obținute sînt prezentate în tabelul IV.

Tabelul IV

Testul de toleranță oculară pe conjunctiva de cobai a suspensiei oftalmice cu indometacin 1%

Formula de colir (conform tabelului I)	*Scor Ballenthyne și Swanston*
1	10/10
2	10/10
3	10/10
4	10/10
5	5/10
6	10/10
Soluție fenosept 1: 50 000	6/10
Soluție izotonică de clorură de sodiu	0/10
Solvent pentru colire (F.R. IX)	4/10

$$\text{scor} = \frac{\text{număr de răspunsuri pozitive}}{\text{număr de ochi de cobai testați}}$$

Se constată că suspensiile oftalmice cu indometacin 1% și macromolecule (formulele 1, 2, 3, 4 și 6) sînt puternic iritante, avînd scorul de 10/10, cu excepția colirului realizat cu hidrolizat de colagen H_{08} (formula 4), la care numărul de răspunsuri iritante este mai scăzut și anume 5 din 10 răspunsuri posibile. Autorii metodei consideră că un colir poate fi utilizat dacă scorul are valoare pînă la 5/10.

Dintre macromoleculele propuse pentru stabilizarea suspensiei oftalmice cu indometacin 1% numai hidrolizatul de colagen H_{08} prezintă și o acțiune protectoare față de acțiunea iritantă a substanței antiinflamatoare. Hidrolizatul de colagen H_{08}, prin conținutul crescut în aminoacizi, conferă preparatelor și o acțiune trofică, protectivă și curativă, acțiune necesară în tratamentul infecțiilor oculare.

Cercetări asupra hidrolizatelor de colagen utilizate în colire au fost comunicate într-o lucrare anterioară (19).

Pentru îmbunătățirea toleranței suspensiei oftalmice cu indometacin 1% în cercetările ulterioare vom studia posibilitatea folosirii unor sisteme tampon, a unor agenți de solubilizare și eventual asocierea unui anestezic local.

CONCLUZII

S-au formulat picături pentru ochi suspensii, conținînd indometacin 1%, cu clorură de sodiu 0,4% ca izotonizant și fenosept 0,001% agent antimicrobian, în asociere cu macromoleculele : metilceluloza, carboximetilceluloza sodică, alcoolul polivinilic, polividona și hidrolizatele de colagen H_{08} și H_{02}. S-au determinat parametrii caracteristici colirelor : aspect omogenitate, viteza și raportul de sedimentare, pH-ul, indicele de refracție, densitatea și vîscozitatea. S-a urmărit toleranța biologică locală pe conjunctiva de cobai.

Din cercetările efectuate se constată că numai suspensia oftalmică cu indometacin 1%, stabilizată cu hidrolizat de colagen H_{08} are cea mai bună toleranță biologică locală.

BIBLIOGRAFIE

1. BOGER W. P. și colab. — Amer. J. Ophthalm., 1978, 86, 8.
2. KAUFMAN H. E. și colab. — Arch. Ophthalm., 1977, 95, 601.
3. MOSE A. P. și colab. — Amer. J. Ophthalm., 1978, 86, 489.
4. RADIUS R. L. și colab. — Arch. Ophthalm., 1978, 96, 1 003.
5. KUBIBAYASHI Y., IRIE M., YAMAMOTO Y. — C. A., 1987, 107, 1, Yakuri To Chiryo, 1986, 14, 8, 5 239—5 241.
6. OGAWA T., KUBIBAYASHI Y., YAMAMOTO Y. — C.-A., 1987, 107, 1, Yakuri To Chiryo, 1986, 14, 8, 5 235—5 238.
7. * * * — Vademecum Organon, Olanda, 1985 — Prospect „Anderson", p. 7.
8. DOBRESCU D. — Farmacoterapie, p. 788, Edit. Medicală, București, 1981.
9. LIST P. H., HÖRHAMMER L. — Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, vol. V, p. 242—243, ed. Verlag, Berlin, 1976.
10. CIPICIANI A., EBERT C., GERMANI R. — J. Pharm. Sci., 1985, 74, 1 184 — 1 187.
11. STĂNESCU V., SAVOPOL EM. — Incompatibilități farmaceutice, p. 375—376, Edit. Medicală, București, 1980.
12. PARERA A., BUSTAMANTE P., SELLES E. — Anales de la Real Academia de Farmacia, 1982, 48, 1, 37—49.
13. KANENIVA N., OTSUKA M., ICHIKAWA Y., HAYASHI T. — C. A., 1987, 107, 5 ; Yakagaku Zahsi, 1987, 107, 4, 308—314.

14. OGAWA M., KUBIBAYASHI M., NOGAMY Y., KUMAMOTO K., MURAKAMI H. — Arzneim. Forsch., 1984, 2, 34, 217—220.

15. GRAS Y., BASI N., ZAPOTERA J., BERMEJO P., GIMENEZ F., GIRALDEZ A. — Arzneim. Forsch., 1981, 31, 1 808—1 815.

16. DREYER VAN DER FLAS, BULT A. — Pharmaz. Weekbl., Sci. Ed., 1987, 9, 1, 29—32.

17. VAN NISPEN T., PANNERDEN E. B., VAN SORYE A. A. — C. A., 1981, 94, 10, 162699 c.

18. COX H. L. M., VAN DER GRAAF H. — Pharm. Weekbl., 1981, 116, 12, 386.

19. POPOVICI IULIANA, GAFIȚANU ELIZA, COJOCARU ILEANA, DORNEANU V., HRIȘCU ANIȘOARA, VASILESCU MARIA — Farmacia (Buc.), 1988, sub tipar.

20. BALLANTYNE B., SWANSTON D. W. — Acta Pharmacol. Toxicol., 1973, 32, 266.

Articol intrat în redacție la 28.IV.1988.

Indicele de clasificare : 617.7—085.778:615.759

SUMMARY

Iuliana Popovici, Steriana Braha, V. Dorneanu, Anișoara Hrișcu, Maria Vasilescu, Ileana Cojocaru, Alina Cojan, Ioana Bejan, Virginia Munteanu, Luiza Marin — STABILISING AGENTS EMPLOYED FOR THE OPTIMIZATION OF 1% OPHTALMIC SOLUTIONS OF INDOMETHACYNE

In the study various formulae have been tested, for ophtalmic purposes. These included : 1% Indomethacyne suspension, with sodium chloride and phenosept, associated with macromolecules such as : methylcellulose, polyvinyl alcohol, plyvidone, and H-08, and H-02 collagen hydrolysates. Parameters characteristic for colyre were evaluated : aspect, pH. refraction index, speed and ratio of sedimentation, density and viscosity. The test of local biological tolerance was done, on guinea-pig conjonctival membrane. These studies demonstrated that only the 1% Indomethacyne ophtalmic suspension stabilised with H-08 collagen hydrolysate has a satisfactory local biological tolerance.

РЕЗЮМЕ

Юлиана Попович, Стериана Браха, В. Дорняну, Анишоара Хришку, Мариана Василеску, Иляна Кожокару, Алина Кожан, Иоана Бежан, Вирджиния Мунтяну, Луиза Марин — СТАБИЛИЗИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ, УПОТРЕБЛЯЕМЫЕ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ОФТАЛМИЧЕСКОГО НАВЕСА С ИНДОМЕТАЦИНОМ 1%.

При исследовании формируются капли для глаз — навес охватывает 1% Индометацин, хлористый натрий и феносепт в асоциации с макромолекулами как: метилцелюлоз, поливинильный алкоголь, поливидон и гидролизаты калогена Н-08 и Н-02.

Следились параметры характерные колирам: аспект, pH, показатель отражения, скорость и отношения осаждения, плотность и вязкость. Осуществили тест местной биологической терпимости на соединительной оболочки морской свинки.

При осуществленных изучений установилось, что только офталмический навес с Индометацином 1%, стабилизированный гидролизатом колагена Н-08 дает наилучшую местную биологическую терпимость.

Cercetări asupra unor geluri de colagen cu sulfametoxidiazina argentică utilizate în dermatologie

Iuliana Popovici, Steriana Braha, V. Dorneanu, Rodica Cuciureanu, Luiza Găureanu Marin, Viorica Trandafir, P. Gherasim

Facultatea de Stomatologie-Farmacie, I.M.F., Iași și Institutul de cercetări pielărie și încălțăminte, București

REZUMAT

În cercetarea întreprinsă s-au studiat geluri pe bază de colagen care conțin 1% sulfametoxidiazină argentică, în asociere cu 1% alantoină, 2% anestezină, 0,3% ulei volatil din Achilea millefolium.

S-a stabilit tehnica de preparare a gelurilor, s-au determinat parametrii caracteristici: pH, omogenitate, aspect, comportare reologică, vîscozitate relativă și s-a testat activitatea antimicrobiană in vitro. *Urmărirea stabilității în timp a sulfametoxidiazinei argentice (prin dozare nitritometrică) relevă o bună compatibilitate a substanței cu gelul de colagen.*

Preparatele realizate au o înaltă acțiune antimicrobiană, antifungică, antiinflamatoare, cicatrizantă, completată prin rolul trofic și epitelizant al gelului de colagen, fiind indicate în tratamentul arsurilor, fisuri, ragade, ulcere varicoase, micoze cît și al unor infecții stomatologice: parodontoze și gingivite.

Dermatologie
Geluri

Rezultatele obținute la noi în țară în tratamentul arsurilor cu preparate pe bază de colagen, excipient bioresorbabil și biodegradabil indigen ne-au determinat să studiem posibilitatea realizării unor unguente cu acțiune antimicrobiană și cicatrizantă cu sulfametoxidiazină argentică.

Sînt cunoscute preparate topice cu sulfametoxidiazină argentică: Flamazine (Franța), C.F.-100 (U.R.S.S.), Cicatrol (I.M.F. Iași — Facultatea de Farmacie) care prezintă acțiune regeneratoare în arsuri, ulcere varicoase, ulcere atone, radiodermite și gangrene eriteritice și realizează o cicatrizare fără urme, acționînd prin efectul de absorbție (1).

Produsul Cicatrol, unguent realizat în Laboratorul de microproducție al Facultății de Farmacie Iași are formula: Sulfametoxidiazină argentică Ig, Hidrogel de bentonită 12,5% la 100 g. Faptul că baza de unguent glicerobentonitică a produsului necesită pentru preparare un timp îndelungat, a condus pe unii autori la înlocuirea excipientului prin gelul de carboximetilceluloză sodică (2).

Rolul terapeutic important în dermatologie al colagenului, caracterizat printr-un conținut ridicat în aminoacizi — peste 30% glicocol (3—6) — este conferit de acțiunea sa protectoare, trofică și curativă, care ne-a determinat să-l utilizăm în dermopreparate. Prin aplicare topică s-a constatat că gelul de colagen desică plăgile, coagulează rapid secrețiile, permite tratamentul deschis, formează o peliculă artificială ce protejează plaga, accelerează eliminarea escarelor fără sfacelări, orientează cicatrizarea și favorizează epitelizarea (4).

Pentru realizarea dermopreparatelor, s-a utilizat sortul de colagen nedenaturat S.C.I. cu greutatea moleculară 400 000. În concentrație de 1,7% formează un gel hidrofil, care îndeplinește condițiile unei bune baze de unguent. Excipientul s-a tamponat cu carbonat de calciu la pH = 6,5 apropiat de cel al pielii, pH care conferă și o stabilitate de structură gelului de colagen.

Într-o lucrare anterioară, s-au comunicat cercetările privind parametrii caracteristici ai gelului de colagen nedenaturat S.C.I. 1,7%, determinările de reologie și vîscozitate, care încadrează acest excipient în categoria corpurilor antitixotrope (reopexe) (7).

Din studiile efectuate s-au selectat 3 (trei) dermopreparate care conțin : 1% sulfametoxidiazină argentică, 1% alantoină, 2% anestezină și 0,3% ulei volatil din *Achilea millefolium* (Tabelul I). Această formulare a avut în vedere proprietățile sulfametoxidiazinei argentice, substanță cu înaltă acțiune antibacteriană și antifungică, care însumează însușirile antimicrobiene ale sărurilor de argint, cît și pe cele ale sulfamidei, fiind indicată în tratamentul arsurilor, avînd acțiune de regenerare a epiteliului, realizînd o cicatrizare fără urme (1, 8, 9, 10). În serozitățile care se formează în arsuri, produsul se descompune lent în sulfametoxidiazină bază și ioni de argint (8), care conferă preparatului înaltul efect terapeutic în tratarea formelor grave de infecții cu : *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Klebsiella species, Enterobacter clocae.*

Acțiunea dermopreparatelor se completează prin asociere cu alantoina, substanță care previne granularea, favorizează procesul de cicatrizare, accelerîndu-l. La acestea se adaugă proprietățile anestezice ale benzocainei și acțiunea astringentă, antiinflamatoare, calmantă și ușor antiseptică a uleiului volatil din coada șoricelului *(Achilea millefolium),* produs bogat în azulene (chamazulenă), proazulene, taninuri, flavonozide, colină (11, 12).

Tabelul I

Formule de geluri pe bază de colagen

Componentele (g)	*Formula*		
	I	*II*	*III*
Sulfametoxidiazină argentică	1	1	1
Alantoină	—	1	1
Anestezină	—	—	2
Ulei volatil din *Achilea millefolium*	—	0,3	0,3
Glicerină	5	5	5
Gel de colagen nedenaturat S.C.I. 1,7% tamponat la pH=6,5	. . . . . la	100 . .	. . . . .

Gelurile au fost preparate în condiții aseptice. Substanțele solide sînt triturate pentru obținerea unei pulberi omogene — sita IX, F.R.IX, după care se umectează cu glicerină și se dispersează în gelul de colagen.

Aprecierea calității gelurilor formulate s-a urmărit prin determinarea următorilor parametri : aspect, pH, omogenitate, comportare reologică și vîscozitate. S-a determinat conținutul în sulfametoxidiazină argentică prin metoda nitritometrică din F.R.IX. De asemenea, s-a testat activitatea antimicrobiană „in vitro" a gelurilor.

În tabelul II sînt prezentați parametrii caracteristici gelurilor studiate.

Tabelul II

Parametrii caracteristici gelurilor de colagen

Formula	*Aspect*	*pH*	*Viscozitate cP*
I	gel omogen, stabil, de culoare albă	6,50	915
II	gel omogen, stabil, de culoare alb-verzuie	6,76	14 490
III	gel omogen, stabil, de culoare alb-verzuie	6,80	14 109

Preparatele realizate sînt geluri hidrofile, stabile, omogene, de culoare albă (formula 1) sau alb-verzui (formulele 2 și 3).

pH-ul gelurilor variază între limitele 6,50—6,80, care în timpul conservării suferă mici modificări nesemnificative.

Caracterizarea reologică și dinamica vîscozității relative a gelurilor de colagen s-a apreciat pe baza determinărilor efectuate la reovîscozimetru rotațional RHEOTEST — RV2 la 25°C $\pm$ 1°C. Gelurile studiate își mențin comportarea pseudoplastică reopexă.

Analizînd gelul de colagen S.C.I. 1,7% cu pH = 3,5 (fig. 1) comparativ cu gelul de colagen S.C.I. 1,7% tamponat cu carbonat de calciu la pH = 6,5 (fig. 3) se constată că prin tamponare scade pragul de curgere al gelului și crește gradul de tixotropie. Astfel, gelul netamponat are un prag de curgere de 326,04 dyn/cm^2, la valori mici ale forței de forfecare, iar după tamponare cu carbonat de calciu la pH = 6,5, pragul de curgere scade la valoarea 54,34 dyn/cm^2. Prin aceasta se accentuează tixotropia, ionul de calciu intervenind în reorganizarea structurii gelului, ceea ce se constată pe reogramă (fig. 2), prin accentuarea buclei de histereză.

Valoarea vîscozității relative a gelului de colagen netamponat este de 21.736 cP (fig. 2) și scade la 915 cP prin tamponare (fig. 4) ; prin forfecare, curba vîscozității relative a gelului de colagen tamponat cu carbonat de calciu, relevă o scădere bruscă a valorii, în funcție de numărul de turații/minut, față de gelul de colagen netamponat, dar ajungînd în final la valori foarte apropiate la ambele 112,5 cP (gelul de colagen

tamponat la pH = 6,5) și respectiv 118,9 cP (gelul de colagen netamponat, cu pH = 3,15).

Prin dispersarea substanțelor medicamentoase în gelul de colagen S.C.I. 1,7% tamponat cu carbonat de calciu la pH = 6,5 se constată o creștere a pragului de curgere de la valoarea 54,34 dyn/cm² la valorile :

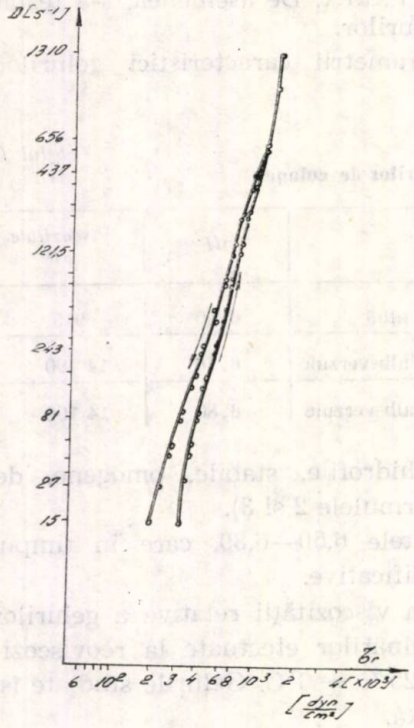


Fig. 1 — Reograma gelului de colagen nedenaturat S.C.I. 1,7% (pH = 3,15).

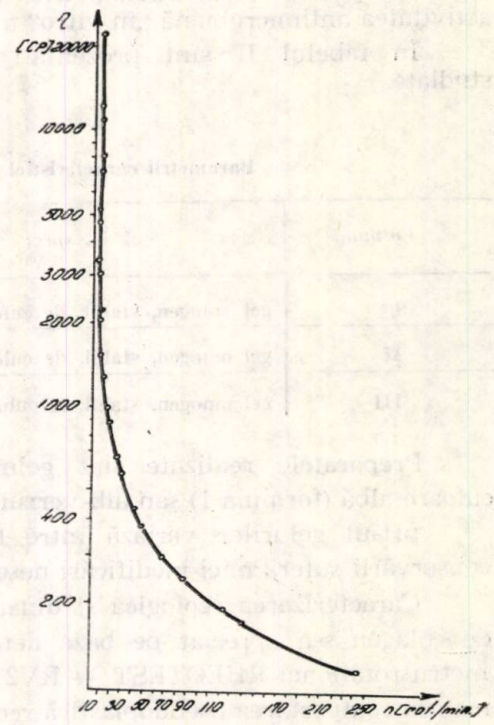


Fig. 2 — Dinamica vîscozității relative a gelului de colagen nedenaturat S.C.I. 1,7% (pH = 3,15).

217,36 dyn/cm² (gelul I, fig. 5), 211,64 dyn/cm² (gelul II, fig. 6) și respectiv 314,60 dyn/cm² (gelul III, fig. 7). În același timp se observă și o creștere a vîscozității relative de la valoarea 915, cP la valorile 14 490,66 cP (gelul I, fig. 8), 14109,33 cP (gelul II, fig. 9) și respectiv 20 973,33 cP (gelul III, fig. 10). De asemenea, se observă menținerea aproximativ constantă a caracterului tixotrop al gelului de colagen la toate trei formulele.

Urmărind dinamica vîscozității relative a gelurilor studiate se constată că alura curbelor gelurilor I și II (fig. 8 și 9) este aproape identică, în timp ce la gelul III (fig. 10) se constată inițial o valoare mare a vîscozității relative, care în urma forfecării scade brusc la valori mici, ceea ce relevă o destrucție a gelului III.

Determinările reologice și vîscozitatea relativă a gelurilor studiate relevă că acestea se etalează ușor pe piele avînd și o bună stabilitate.

Conținutul în sulfametoxidiazină argentică din gelul de colagen s-a determinat prin dozarea argintului după metoda nitritometrică din F.R.IX (13). Mod de lucru : într-un vas de titrare se cîntăresc la balanța

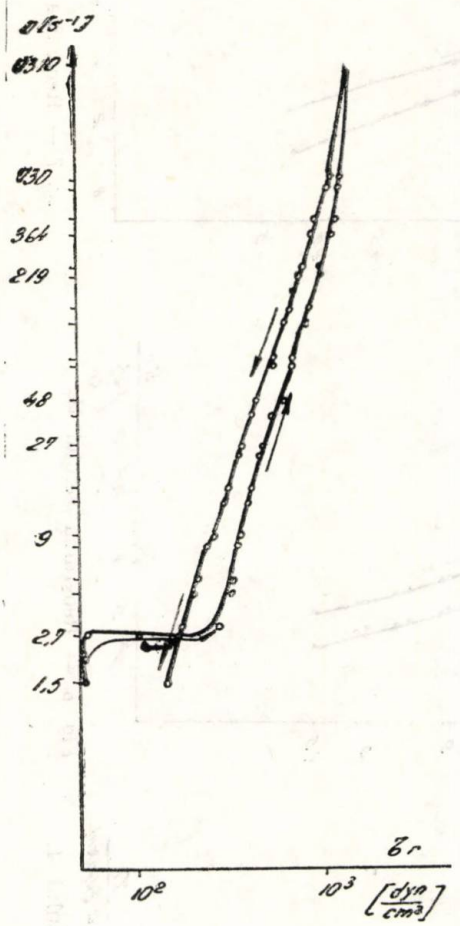


Fig. 3 — Reograma gelului de colagen nedenaturat S.C.I. 1,7% tamponat cu carbonat de calciu (pH = 6,5).

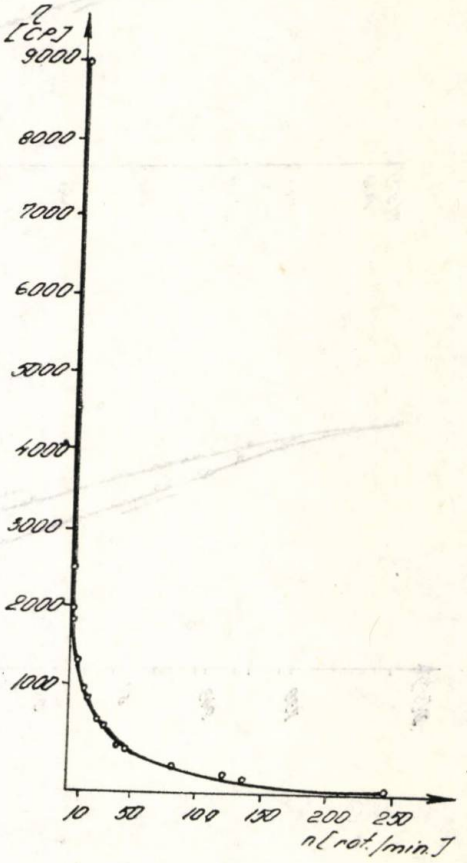


Fig. 4 — Dinamica vîscozității relative a gelului de colagen nedenaturat S.C.I., 1,7% tamponat cu carbonat de calciu (pH = 6,5).

analitică probe în jur de 20,0000 g gel, se adaugă 20 ml acid azotic 25% (R) și se agită pînă la completa dispersare (dacă este necesar se încălzește pe baza de apă), se adaugă 20 ml apă, 1 g bromură de potasiu (R) și 10 picături de tropeolină 00 (I). Se titrează cu soluție de azotit de sodiu 0,1 M pînă la colorație galbenă.

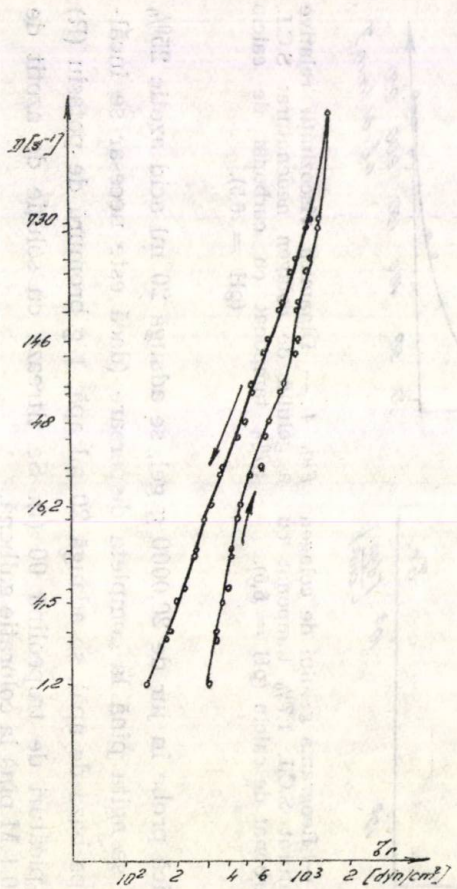


Fig. 5 — Reograma gelului I.

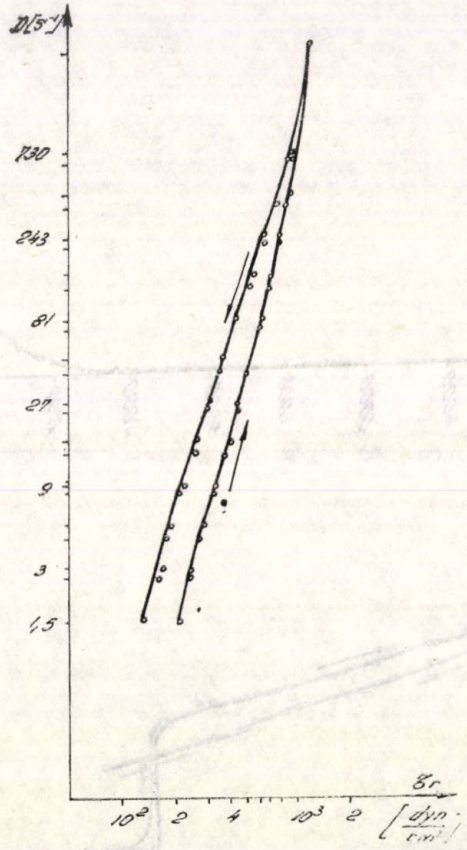


Fig. 6 — Reograma gelului II.

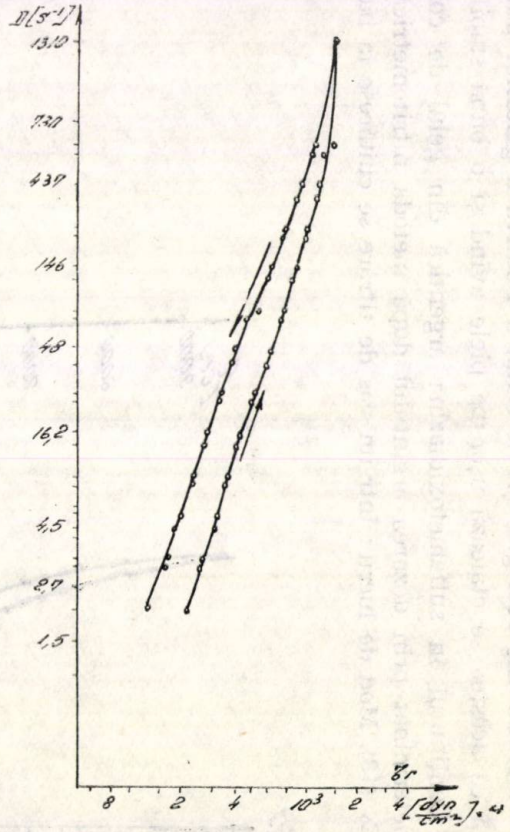


Fig. 7 — Reograma gelului III.

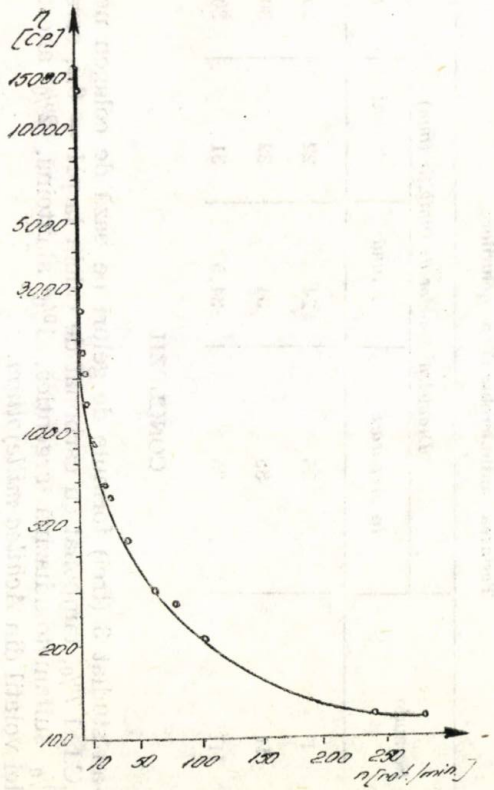


Fig. 8 — Dinamica vîscozității relative a gelului I.

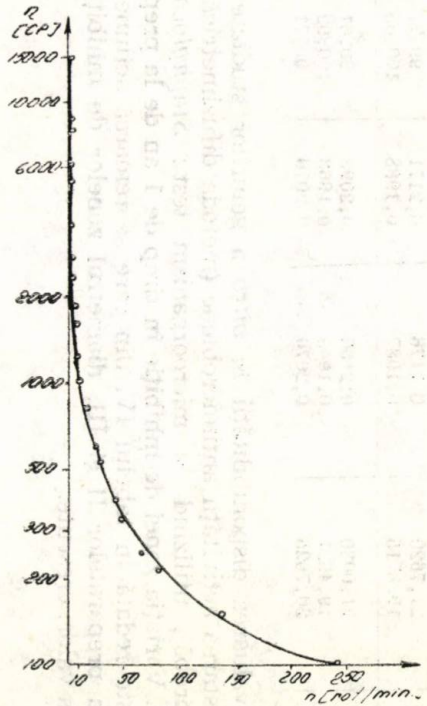


Fig. 9 — Dinamica vîscozității relative a gelului II.

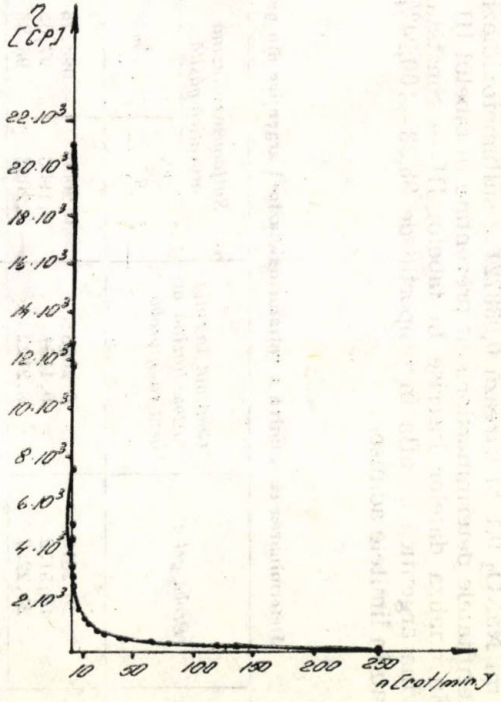


Fig. 10 — Dinamica vîscozității relative a gelului III.

1 ml $NaNO_2$ 0,1 M titrează 0,038721 g sulfametoxidiazină argentică. Rezultatele determinărilor sînt prezentate în tabelul III.

Din analiza datelor înscrise în tabelul III se constată că sulfametoxidiazina argentică se află în proporție de 98,38—100,24%, valori care se înscriu în limitele admise.

Tabelul III

Determinarea cantitativă a sulfametoxidiazinei argentice din geluri

Formula	*Probă gel g*	*Conținut în sulfametoxidiazină argentică g/probă*	*Sulfametoxidiazină argentică găsită*		*Media*
			g	%	
I	20,2510	0,2025	0,2000	098,76	
	19,5132	0,1951	0,1903	97,53	98,38
	21,2237	0,2122	0,2098	98,86	
II	20,1452	0,2014	0,2033	100,90	
	21,7620	0,2176	0,2171	99,77	100,24
	19,8715	0,1987	0,1988	100,05	
III	21,0030	0,2100	0,2092	99,61	
	19,4521	0,1945	0,1963	100,92	100,08
	20,7625	0,2076	0,2070	99,71	

Evaluarea disponibilității *in vitro* a gelurilor studiate s-a urmărit prin testarea activității antimicrobiene (metoda difuzimetrică cu cilindri : 0,2 g/probă), utilizînd ca microorganism test : *Staphylococcus aureus Oxford*. Variația zonei de inhibiție în timp de 1 an de la prepararea gelurilor este redată în tabelul IV, din care se remarcă acțiunea antimicrobiană a preparatelor II și III, diametrul zonelor de inhibiție menținîndu-se la valori crescute.

Tabelul IV

Testarea antimicrobiană a gelurilor

Formula	*Diametrul zonelor de inhibiție (mm)*			
	la preparare	*1 lună*	*6 luni*	*1 an*
I	25	24	22	20
II	35	34	32	30
III	35	34,5	31	30

CONCLUZII

S-au studiat 3 (trei) formule de geluri pe bază de colagen nedenaturat S.C.I. 1,7%, tamponat cu carbonat de calciu la pH = 6,5, care conțin : 1% sulfametoxidiazină argentică, 1% alantoină, 2% anestezină, 0,3% ulei volatil din *Achilea millefolium*.

S-a stabilit tehnica de preparare a gelurilor ; s-a determinat aspectul, pH-ul, omogenitatea, comportarea reologică, vîscozitatea, stabilitatea și activitatea antimicrobiană. Urmărirea stabilității în timp a sulfametoxidiazinei argentice relevă o bună compatibilitate a substanței cu gelul de colagen.

Preparatele realizate au o înaltă acțiune antimicrobiană, antifungică, antiinflamatoare, cicatrizantă, completată prin rolul trofic și epitelizant al gelului de colagen, fiind indicate cu bune rezultate în tratamentul arsurilor, fisuri, ragade, ulcere varicoase, ulcere atone, micoze, cît și al unor infecții stomatologice : parodontoze și gingivite.

BIBLIOGRAFIE

1. * * * — Prospect CICATROL — I.M.F. Iași, Facultatea de Farmacie, 1981.
2. VERBUȚĂ ANETA, COJOCARU ILEANA, OLARU N., LAZĂR M., LAZĂR DOINA, ALEXANDRESCU GEORGETA, MÎNDRECI I. — Rev. Med. Chir. Iași, 1986, 90, 1, 161—164.
3. TRANDAFIR VIORICA, BALICA STELUȚA, CONSTANTINESCU MARIA — Industria ușoară, 1980, 27, 9, 386—388.
4. NEGOIȚĂ STELA, BOȚOCAN GETA, POPESCU FILOFTEIA, NICU NICOLETA — Practica Farmaceutică, 1983, c-da 7535, 93—105.
5. CIOCA GH. — Brevet Germ. 3034273/2 aprilie 1981 ; C. A., 1981, 94, 12, 197570 f.
6. TRANDAFIR VIORICA, CONSTANTINESCU MARIA — Brevet România, 70.148/15 iulie 1980.
7. POPOVICI IULIANA, BRAHA STERIANA, GAFIȚANU ELIZA, DORNEANU V., GRIGORESCU EM., IONESCU A., GHERASIM P., MERK IOLANDA — Farmacia (Buc.), 34, 3, 141—147.
8. FEDOROVA V. S., LEVINA E. A. — Him. Farm. Jurn., 1976, 10, 2, 150—151.
9. LIST P. H., HÖRHAMMER L. — Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, ed. a IV-a, vol. 6, p. 646—647, 1979.
10. * * * — Lancet, 1971, 661.
11. CONSTANTINESCU GR., HAȚIEGANU ELENA — Plante medicinale, Edit. Medicală, București, 1979.
12. GRIGORESCU EM., STĂNESCU URSULA — Farmacognozie, vol. III, Litografia I.M.F. Iași, 1974.
13. * * * — Farmacopeea Română, ed. a IX-a, Edit. Medicală, Bucureşti, 1976.

Articol intrat în redacție la 28.IV.1988

Indicele de clasificare : 615.5—085.415.7

SUMMARY

Iuliana Popovici, Steriana Braha, B. Dorneanu, Rodica Cuciureanu, Luiza Găureanu Marin, Viorica Trandafir, P. Gherasim — STUDIES ON COLLAGEN GELS WITH ARGENTIC SULPHAMETHOXYDIAZINE EMPLOYED IN DERMATOLOGY

In this study the authors have evaluated gels on collagen base containing 1% sulphamethoxydiazine, in association with allantoin, anestezine, and volatile oil from *Achiles millefolium*. The technique was established, for the preparation of gels, and characteristic parameters were determined, including : pH, homogeneity, aspect, rheological behaviour, relative viscosity. In vitro antimicrobial activity was also tested. Nitritometric dosage of the stability in time of argentic sulphamethoxydiazine showed a good compatibility of this substance with the

collagen gels. The preparations obtained have a high anti-microbial, anti-fungal, anti-inflammatory activity, contribute to the repair of tissues, and has a trophic role in the epithelization of the collagen gel. These preparations are indicated in the treatment of burns, varicose ulcers, mycoses, and of certain stomatological infections, such as paradontosis, and gingivitis.

РЕЗЮМЕ

Юлиана Попович, Стериана Браха, Б. Дорняну, Родика Кучуряну, Луиза Гэуряну Марин, Виорика Трандафир, П. Герасим — ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ОПРЕДЕЛЕННЫМ ГЕЛЯМ КОЛАГЕНА САРДЖЕРТИННЫМ СУЛЬФАТОМЕТАКСИДИАЗИНОМ, УПОТРЕБЛЯЕМЫЕ В ДЕРМАТОЛОГИИ

Исследованы гели на основе колагена, содержащие 1% сульфаметоксидиазин арджентинный, в асоциации с 1% алантоин, 2% анестезин, 0,3% летучее масло из *Ахилеа миллефолиум*.

Установлена техника приготовления гелей, определены характерные параметры: pH, однородность, аспект, реологическое поведение, относительная вяскость и испыталось антимикробная активность *ин витро*. Наблюдали во времени стабильность арджентинного сулфаметоксидиазина (дозированием нитритометрическим) проявляет хорошое поведение вещества с гелям колагена.

Приготовленные препараты проявляю высоую антимикробийную деятельность, фунгицидное, противовосполяющее, рубцевание, дополненная трофическим и эпителизирующим ролем геля колагена, указанные при лечении ожегов, ран, рагадов, варикозных язв, микоз а также и некоторых стоматологических инфекций: пародонтозах и джиндживитах.

Cercetări asupra produsului Galegae herba

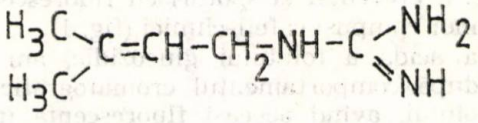
M. Roșca, M. Tamaș

Disciplinele de Farmacognozie și Botanică Farmaceutică, I.M.F. Cluj-Napoca

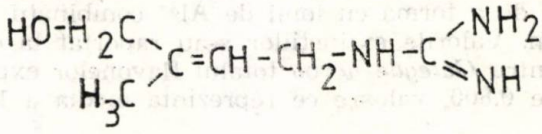
Într-o lucrare anterioară au fost prezentate datele bibliografice referitoare la *Galegae herba*, produs natural cu acțiune hipoglicemiantă.

Cercetările privitoare la compoziția chimică a acestui produs natural medicinal au evidențiat compuși organici diverși (1, 6, 13, 15).

Principiul activ este considerat galegina, cu formula brută $C_6H_{13}N_3$. Izolată de Tanret (15) în 1914, galegina este un guanidin-derivat și anume, 3-metilbut-2-enilguanidin-(1), cu structura redată mai jos. (I).



Prin cromatografie pe coloană de celuloză Pufahl și Schreiber (9) au izolat 4-hidroxi-galegina, cu formula brută $C_6H_{13}N_3O$ (II).



Dintre celelalte grupe de compuși organici au fost studiate, îndeosebi, flavonoidele și alcaloizii.

În 1964 Maksyutina și Litvinenko (6) izolează din florile de *Galega officinalis*, galeina, 1 glicozidă flavonică, și galetina, agliconul acesteia. Pentru galetină, pe baza studiilor spectrale, autorii (6) au propus structura de 3, 5, 6, 7, 4′-pentahidroxi-flavonă ; galeina este 3,6-diramnozida galetinei.

Prin cromatografie pe coloană de poliamidă Sevciuk (13) a izolat și apoi caracterizat, tot din florile acestei specii, trei glicozide de aceeași natură, având drept aglicon cvercetol, kamferol și izotamnetol.

Schreiber și colab. (12) au izolat din *Galegae herba* doi alcaloizi : peganina, cu formula brută $C_{11}H_{12}N_2O$ și p.t. = 203—205°, și chinazolina, cu formula brută $C_{11}H_{10}N_2O_2$ și p.t. = 208—211°C.

Urmărind valorificarea unor produse medicinale indigene cu proprietăți hipoglicemiante, am luat în studiu produsul Galegae herba ce nu a făcut obiectul unei cercetări în țara noastră pînă în prezent.

În acest sens, ne-am propus analiza calitativă a guanidin-derivaților și flavonelor, precum și determinarea cantitativă a flavonelor. De altfel, în literatura de specialitate nu am găsit date referitoare la cantitatea de flavone din *Galegae herba*.

Acestor două grupe de principii active li se atribuie proprietăți hipoglicemiante (4, 8).

Pentru evidențierea galeginei și 4-hidroxi-galeginei am folosit un procedeu modificat după Petricic și Kalodera (8). Într-o primă fază pulberea de produs s-a extras cu diclormetan în aparatul Soxhlet, pentru îndepărtarea clorofilei și a altor substanțe balast. Produsul astfel prelucrat s-a tratat cu alcool metilic pentru extragerea guanidin-derivaților. După developare, cromatoplăcile s-au revelat prin tratare succesivă cu reactiv Sakaguchi I și II (14). Examinarea și delimitarea spoturilor s-a făcut în lumina zilei, galegina evidențiindu-se ca un spot roșu-portocaliu cu R_f = 0,53 iar 4-hidroxi-galegina are aceeași culoare și R_f = 0,38. Datele obținute coincid cu cele din literatura de specialitate (8).

Prin cromatografie în strat subțire s-au pus în evidență patru glicozide flavonice cu fluorescență brună care virează, în galben, după revelare cu $AlCl_3$, și următoarele valori R_f: 0,33 ; 0,47 ; 0,58 ; 0,84. Etalonul de rutozidă a avut R_f -ul 0,58 și fluorescență brună în lumina U.V. (fig. 1).

Pe lîngă spoturile caracteristice flavonelor, cromatograma examinată în lumina U.V. a prezentat și spoturi cu fluorescență albastră ce se datoresc, probabil, unor compuși cafeil-chinici (fig. 1).

După hidroliza acidă a totalului glucozidic, am pus în evidență doi agliconi, care, după comportamentul cromatografic corespund cvercetolului și kamferolului, avînd aceeași fluorescență (galben-verzuie) și aceeași valoare R_f (0,42 și respectiv 0,62) (3, 5, 7, 16).

Determinarea cantitativă a derivaților flavonici s-a făcut printr-o metodă fotocolorimetrică al cărei principiu constă în proprietatea pe care o au oxiflavonele de a forma cu ionii de Al^{3+} combinații chelate, intens colorate în galben. Valorile extincțiilor s-au raportat la o curbă etalon de rutinozidă. Pentru *Galegae herba* totalul flavonelor exprimat în rutozidă (g%) este de 0,800, valoare ce reprezintă media a 10 determinări.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

1. *Evidențierea guanidin-derivaților*

Soluția de analizat : 1 g pulbere de *Galegae herba*, colectată din flora spontană a județului Cluj, s-a extras cu diclormetan în aparatul Soxhlet, timp de 6 ore, pe baia de apă.

Pulberea uscată s-a tratat cu 10 ml alcool metilic, pe baia de apă la reflux, timp de 15 minute. Soluția filtrată, concentrată la un volum mic, s-a folosit pentru cromatografie.

Faza staționară : plăci cu silicagel G Merck (10 × 15 cm).

Faza mobilă : cloroform + alcool metilic + apă (6,5 + 3,5 + 1) (faza inferioară).

Distanța de migrare : 10 cm.

Timp de migrare : 45 minute.

Uscare : la temperatura ambiantă, în poziție orizontală.

Revelare : după developare și uscare cromatoplăcile se revelează succesiv cu soluție Sakaguchi I și soluție Sakaguchi II.

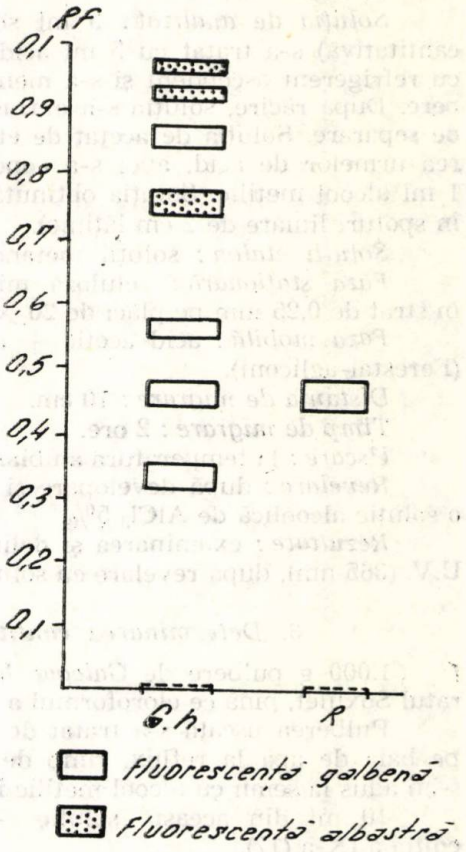


Fig. 1. — Cromatografia în strat subțire de celuloză microcristalină a flavonoidelor din *Galegae herba*. G.h. — *Galegae herba* ; R — rutozid.

Rezultate : examinarea și delimitarea spoturilor s-a făcut la lumina zilei.

2. *Evidențierea și identificarea derivaților flavonici*

A. *Glicozide*

Soluția de analizat : s-au folosit 10 ml din soluția metanolică, adusă la semn în balonul cotat de 100 ml (de la determinarea cantitativă). Aceasta s-a concentrat la sec, iar reziduul s-a reluat cu 1 ml alcool metilic. Soluția obținută servește pentru cromatografie (20 µl în spoturi liniare de 2 cm lățime).

Soluție etalon : soluție de rutozidă 0,1% în alcool metilic.

Faza staționară : celuloză microcristalină „Avicel" Merk, întinsă în strat de 0,25 mm pe plăci de 20 × 20 cm.

Faza mobilă : acid acetic 15%.

Distanța de migrare : 10 cm.

Timp de migrare : 40 minute.

Uscare : la temperatura ambiantă, în poziție orizontală.

Revelare : după developare și uscare cromatoplăcile se revelează cu o soluție alcoolică de $AlCl_3$ 5%.

Rezultate : examinarea și delimitarea spoturilor s-a făcut în lumina U.V. (365 nm), înainte și după revelare cu soluție alcoolică de $AlCl_3$ 5%.

B. *Agliconi*

Soluția de analizat : 5 ml soluție metanolică (de la determinarea cantitativă) s-a tratat cu 5 ml acid clorhidric 2N într-un balon prevăzut cu refrigerent ascendent și s-a menținut două ore pe baia de apă în fierbere. După răcire, soluția s-a extras cu 10 ml acetat de etil, într-o pîlnie de separare. Soluția de acetat de etil s-a spălat cu apă pentru îndepărtarea urmelor de acid, apoi s-a concentrat la sec. Reziduul s-a reluat cu 1 ml alcool metilic. Soluția obținută servește pentru cromatografie (20 µl în spoturi liniare de 2 cm lățime).

Soluții etalon : soluții metanolice 0,01% de cvercetol și kamferol.

Faza staționară : celuloză microcristalină „Avicel" Merck, întinsă în strat de 0,25 mm pe plăci de 20 × 20 cm.

Faza mobilă : acid acetic + acid clorhidric + apă (30 + 3 + 10) (Forestal-agliconi).

Distanța de migrare : 10 cm.

Timp de migrare : 2 ore.

Uscare : la temperatura ambiantă în poziție orizontală.

Revelare : după developare și uscare cromatoplăcile se revelează cu o soluție alcoolică de $AlCl_3$ 5%.

Rezultate : examinarea și delimitarea spoturilor s-a făcut în lumina U.V. (365 nm), după revelare cu soluție alcoolică de $AlCl_3$ 5%.

3. *Determinarea cantitativă a flavonelor totale*

1.000 g pulbere de *Galegae herba* s-a extras cu cloroform în aparatul Soxhlet, pînă ce cloroformul a trecut incolor (opt ore).

Pulberea uscată s-a tratat de două ori cu cîte 50 ml alcool metilic, pe baia de apă la reflux, timp de 30 minute. Soluțiile filtrate, reunite, s-au adus la semn cu alcool metilic într-un balon cotat de 100 ml.

10 ml din această soluție s-a tratat după Farmacopeea română, ediția a IX-a (17).

CONCLUZII

S-a efectuat analiza calitativă a guanidin-derivaților și flavoanelor, precum și determinarea cantitativă a flavoanelor din *Galegae herba.*

Prin metoda cromatografică în strat subțire s-au evidențiat galegina și 4-hidroxid-galegina, precum și patru glicozide flavonice.

Dintre agliconii glicozidelor flavonice s-au identificat kamferolul și cvercetolul.

În probele analizate s-a determinat un conținut de 0,800 g% flavone totale exprimate în rutozidă.

BIBLIOGRAFIE

1. BARTHEL A., REUTER G. — Die Pharmazie, 1968, 23, 1, 26.
2. CONSTANTINESCU D. GR. și colab. — Farmacia (Buc.), 1961, 9, 6, 333.
3. HARBORNE J. B., MABRY T. J., MABRY HELGA — The Flavonoides, Chapman and Hall, Londra, 1975.
4. HIL C. S. T., HOWELL S. L. — J. Endocrinol., 1985, 107, 1, 1.

5. MABRY T. J., MARKHAM K. R., THOMAS M. B. — The systematic identification of flavonoides, Springer Verlag, Berlin, 1970.
6. MAKSYUTINA N. P., LITVINENKO V. I. — Dokl. Akad. Nauk. SSSR, 1964, 154, 5, 1 123 ; C. A., 1964, 60, 16136.
7. MARKHAM K. R. — Techniques of flavonoid identification, Academic Press, Londra-New York, 1982.
8. PETRICIC J., KALODERA Z. — Acta Pharm. Jugosl., 1982, 32, 3, 219.
9. PUFAHL K., SCHREIBER K. — Experientia, 1961, 17, 302.
10. ROȘCA M., TAMAȘ M. — *Galegae herba*, produs natural cu acțiune hipoglicemiantă, Comunicare prezentată la U.S.S.M., secția Farmacie, Cluj-Napoca, 29 mai 1985.
11 SAKAGUCHI S. — J. Biochemistry, 1925, 5, 25 — citat de *Barthel A.* (1).
12. SCHREIBER K., PUFAHL K., BRAUNIGER H. — Liebigs Ann. Chem., 1964, 671, 147.
13. SEVCIUK O. I. — Dopov. Akad. Nauk. Ucrein., 1967, 29, 6, 544, C. A., 1967, 67, 97634.
14. STAHL E. — Dünnschichtchromatographie, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1967.
15. TANRET G. — Bull. Soc. Chim. France, 1914, 15, 713.
16. TAMAȘ M. — Farmacia, 1985, 33, 3, 181.
17. * * * — Farmacopeea română, ediția a IX-a, Edit. Medicală, București, 1976, p. 259.

Articol intrat în redacție la 7.VI.1988.

Indicele de clasificare : 615.32 Galegae herba

RECENZIE

DRUGS AND THE PHARMACEUTICAL SCIENCES, VOL. 31, TRANSDERMAL CONTROLED SYSTEMIC MEDICATIONS (SISTEMELE TERAPEUTICE CONTROLATE TRANSDERMIC)

Yie W. Chien, Marcel Dekker

Inc., New York, Basel, 1987

Cartea, editată de Yie W. Chien de la Centrul de cercetări pentru medicamente cu cedare controlată al Universității de stat din New Jersey, beneficiază de aportul a aproape 50 de specialiști în domeniu, din S.U.A., Europa și Asia.

Autorii, în general implicați în cercetările privind realizarea sistemelor terapeutice transdermice (T.T.S.) aflate în prezent în terapeutică (cu nitroglicerină, cu clonidină, cu oestradiol, cu bupranolol) prezintă, pe larg, date concrete privind caracteristicile acestora, descrierea fiecărui TTS constituind un capitol separat.

O încercare de sinteză a tuturor acestor date, într-o teorie generală a sistemelor terapeutice transdermice o face editorul în capitolul *„Developmental Concepts and practice in Transdermal Therapeutic Systems"*.

O dezvoltare mare o au capitolele privind tehnologiile de realizare în industrie a acestor sisteme transdermice, în această privință fiind de remarcat generozitatea în indicarea detaliilor concrete de fabricație (secțiunea *„Engineering and Manufacturing of Transdermal Therapeutic Systems")*.

De asemenea sînt tratate pe larg metodele și aparatura de testare *in vitro* și *in vivo* (capitolele : *„Design and Calibration of In Vitro Permeation Apparatus"*, *„In Vitro Evaluations of Transdermal Drug Delivery"*, *„In Vivo Evaluations Transdermal Drug Delivery")*.

În final, sînt prezentate legislațiile care reglementează introducerea în terapeutică a sistemelor transdermice în Statele Unite, Marea Britanie și Japonia.

De remarcat, de asemenea, istoricul sistemelor transdermice, deoarece revelează folosirea acestora în China cu multe sute de ani înainte de redescoperirea lor recentă.

Remarcăm, totuși, stilul oarecum ingineresc al cărții, aspecte mai puțin clare fiind în general ocolite, ceea ce creează o falsă impresie de perfecțiune. În plus, la capitolele de modelare teoretică sînt omise o serie de ipoteze simplificatoare necesare în deducerea ecuațiilor finale prezentate.

În concluzie, cartea constituie un material util pentru toți cercetătorii care se ocupă de realizarea și utilizarea sistemelor transdermice.

C. Mircioiu

REFERAT

PROGRESE ÎN CERCETAREA ŞI PRACTICA FARMACOLOGICĂ. AL IV-LEA CONGRES UNGAR AL SOCIETĂŢII DE FARMACOLOGIE, Budapesta, 1985, **J. Knoll, K. Kelemen** (red.), vol. 1—2.

La cel de al IV-lea Congres al Societăţii Ungare de Farmacologie lucrările prezentate au fost încadrate în 7 secţiuni şi au fost publicate apoi în trei volume.

În primul volum o parte mare a cercetărilor a uadus interesante şi valoroase date asupra posibilităţilor de protecţie a miocardului prin medicamente, faţă de ischemia de diferite etiologii. Astfel s-au relevat rolul c-AMP-ului şi al sistemului protinkinazei ca principale elemente biochimice în insuficienţa cardiacă, dar şi date privitoare la transportul membranar al ionilor ca şi la modificările electrofiziologice. Au mai fost evidenţiate efectele cardioprotectoare ale antagoniştilor calciului, ale unor prostaglandine şi precursori ai lor ca şi al capacităţii de a produce o reorganizare a structurilor fosfolipidelor miocardice sub influenţa unor diete bogate în acizi graşi polinesaturaţi.

Ca medicamente noi, cardioprotectoare s-au prezentat : ETHIMOZINE, un derivat de fenotiazină cu marcate efecte antiaritmice şi antiischemice, unii derivaţi de triazolo-pirimidină, noi compuşi din seria 2-amino-alcool (activi cei derivaţi de la acizii propilic şi butiric), de la naftoxi-butil amină şi de la anilino-dimetil-guanidină.

Farmacologia sistemului vascular a fost cuprinsă într-o serie de lucrări, dintre care de subliniat sînt investigaţiile, făcute pentru punerea în evidenţă a unui nou tip de receptori (ai adenosinei) în miocard, nodului sinoatrial şi muşchii netezi vasculari. Se mai prezintă cercetări asupra mecanismelor centrale ale hipertensiunii arteriale, influenţa unor medicamente asupra bolii hipertensive, cum sînt clonidina, guanfacine, captoprilul, nifedipina etc.

Dintre substanţele noi cu efect vasodilatator periferic sînt descrise : AMEZINUM — derivaţi de dibenzoindol, de acid fusaric şi iso-chinolinil-oxadiazină Un număr de şapte studii se axează pe cercetări asupra rolului receptorilor adrenergici (alfa şi beta) şi a celor serotoninergici (5-HT).

Al doilea volum al lucrărilor congresului incluse în secţiunile 3 şi 4 se referă la receptorii din sistemul nervos central şi medicamentele care acţionează la acest nivel, şi respectiv la probleme de farmacocinetică.

Transmiterea nervoasă şi descrierea componentelor ei face obiectul unor interesante studii în care sînt descrişi atît receptorii adrenergici, GABA-ergici, histaminergici, dar şi receptorii opiaceelor. O serie de medicamente sînt studiate pentru determinarea fie a interrelaţiilor lor cu diferiţi receptori sau pentru precizarea unor acţiuni centrale.

Problemele farmacocinetii unor medicamente noi, ca şi cele referitoare numai la metabolizarea cu o componentă importantă a ei,. fac obiectul unui mare număr de comunicări. Se prezintă astfel profilul farmacocinetic al nomifensinei, mabuterolului, a unor dibenzodioxazocine, substanţe cu acţiune antidepresivă, ca şi al vinpocetinei. Este studiată şi influenţa asupra inducţiei enzimatice a, paracetamolului, hormonilor corticosteroizi sau sexuali, tiopentalului, tiroxinei etc.

În volumul al 3-lea sînt grupate comunicările referitoare la dopamină şi afecţiunile în care acest mediator chimic intervine (din secţiunea a 5-a) cele asupra anorexigenelor endogene (din secţiunea a 6-a) şi, în ultima parte, sînt incluse cele mai recente date asupra prostanoidelor, accentul fiind pus pe intervenţia lor sau a unor substanţe înrudite (eicosanoide, analogi ai prostaciclinei, carbacicline, iloprost sau ZK 36374), asupra aparatului cardiovascular.

O serie de cercetări privesc influenţa prostaglandinelor asupra agregrării plachetare, asupra tractului gastrointestinal, ca şi interrelaţiile cu medicamente antiulceroase, dar şi efectele lor asupra proceselor inflamatorii experimentale.

Elena Cristea

Derivaţi ai roşului neutru cu substanţe medicamentoase

Luminiţa Păunescu

Institutul Politehnic, Facultatea de Tehnologie Chimică, Iaşi

REZUMAT *Au fost preparaţi, analizaţi şi investigaţi prin spectrofotometrie IR, UV, VIS, trei complecşi ai roşului neutru cu substanţe medicamentoase. Rezultatele pledează pentru complecşi cu transfer de sarcină. Utilizarea lor poate fi imediată în identificarea calitativă a substanţelor întrebuinţate, ca şi în reducerea activităţii medicamentelor întrebuinţate în acord cu testele făcute asupra germenilor gram negativi.*

Medicamente
Cromatografie
Coloranţi şi colorare

Chimia fenazinei prezintă numeroase aplicaţii în domeniul chimiei anorganice şi analitice (1—12), precum şi în farmacie (7—10), aceasta justificînd marele număr de lucrări apărute, ca şi cele în curs de apariţie.

Lucrarea de faţă priveşte unele reacţii ale roşului neutru (N.R.) cu substanţe medicamentoase şi anume : sulfatiazol (S.T), luminal (L), acid barbituric (B).

Structura roşului neutru (1), permiţîndu-i comportarea cationică în soluţie apoasă, face ca roşul neutru să reacţioneze cu compuşii ce se pot comporta ca anioni în condiţii similare.

Medicamentele folosite / sulfatiazol : 2-(4′-aminofenilsulfon-amido)-tiazol ; luminal ; 5-fenil-5-etil acid barbituric ; acid barbituric / posedă anioni mari, deci precipită cu roşul neutru, folosirea lor fiind imediată în identificarea calitativă a produşilor utilizaţi (2—4).

EXPERIMENTUL

S-au preparat compuşii corespunzători reacţiilor roşu-neutru-sulfatiazol, roşu neutru-luminal, roşu neutru-acid barbituric. În fiecare caz s-au amestecat soluţii 10^{-1}M pentru ambii parteneri. Precipitatele obţi-

nute au fost filtrate, spălate cu apă, apoi cu o mică cantitate de alcool, după care au fost uscate în vid la temperatura camerei.

Compușii obținuți au fost analizați (analiză elementară) și rezultatele sînt prezente în tabelul I. Ele sînt în acord cu cele calculate, con-

Tabelul I

Analiza compușilor investigați (media a trei determinări, eroarea nedepășind ± 0,5 %)

compus	*N*		*C*		*H*	
	calc. %	*găsit* %	*calc.* %	*găsit* %	*calc.* %	*găsit* %
N.R. ST	19,31	18,80	56,78	56,99	4,96	4,75
N.R. L	17,34	17,20	66,92	66,10	5,82	5,90
N.R. B	22,09	22,00	59,98	60,09	5,29	5,43

formînd raportul de combinare roșu-neutru : medicament 1 : 1 pentru toți compușii preparați.

Substanțele obținute sînt greu solubile în apă, eter etilic, tetraclorură de carbon, alcool n-butilic, alcool izopropilic, nitrobenzen, parțial solubile în acetonă, ciclohexanonă, solubile în alcool etilic, alcool metilic, dimetil formamidă și dioxan.

Pentru a clarifica structura compușilor preparați, s-a efectuat analiza lor prin spectrofotometrie IP, folosind un spectrofotometru Perkin-Elmer (200 — 4 000 cm^{-1}) și un spectrofotometru Zeiss Specord 71 (700 — 4 000 cm^{-1}). De asemenea, a fost efectuat și spectrul în vizibil și ultraviolet, utilizînd un spectrofotometru Zeiss Specord UV-VIS, ca și un spectrofotometru Unican SP-800 B.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Spectrul IR

S-au putut atribui numerele de undă pentru compușii preparați, literatura fiind bogată în date asupra fenazinelor și compușilor analogi în ceea ce privește spectrofotometria IR (21—24). Rezultatele sînt prezentate în tabelul II.

Din aceste date se poate stabili deplasarea benzilor caracteristice roșului neutru și medicamentelor întrebuințate, pentru toși compușii în discuție.

Să considerăm, de exemplu, spectrul compusului obținut ca urmare a reacției dintre sulfatiazol și roșul neutru. Se pot menționa cele trei benzi caracteristice sulfatiazolului (νNH_2), de la 3 474 cm^{-1} 3 384 cm^{-1}, 1624 cm^{-1}, care în compus se deplasează la 3 315 cm^{-1}, 3 268 cm^{-1}, (i 590), 1 570 cm^{-1}. În același mod se poate discuta și asupra compușilor formați prin reacția dintre roșul neutru și substanțele barbiturice. Banda caracteristică C = O din cetonele α, β-nesaturate ciclice cu o dublă legătură exociclică, ca aici, există pentru N.R.L. la 1 600 cm^{-1} (puternică) și

Tabelul II

Spectrul IR al compuşilor obţinuţi

Compus	*Grupare liberă NH_2*	*Legătură extinsă C—H*	*Substituţie CH_3 din poziţia doi*	*Vibraţii de deformare în afara planului*	*Legături C=C şi C=N*	*Vibraţii de deformare în plan*	*Caracteristica nucleului fenazinic 2-substituit*	*Deformaţii ale ciclului nucleului fenazinic*	*Substituţia NH_2 în poziţia 2*	*Banda modificată a reactantului în complex*	*Medicament*
N.R.HCl	3317— 3278	3140— 3120	2920	2000 (1610) 1590	(1560) 1480 (1440) (1357) 1319 (1230)	1190 (1070) 1010— 1005 950 910	865 840	(8[illegible]0) 810	731 711		
N.R. ST	3315 3268 (3190)	3089	(3010) (2960) 2880 2780— 2760	(2000) (1900— 1890) (1860)	(1590) 1570 1520 (1495) 1420 1320 1280— 1268	1134 1087 1014 (950) 928	855	83[illegible] 821 (808)	732 700	SO_2 vs vas 1134 1320	SO_2 vs vas 1160—1350 1140 1300 literat. aici 1140 1328
N.R.L	3339 3225	—	(2920— 2900) (2848) (2800)	1640	(1632) 1600 (1525) (1500) (1482) (1462) 1436 1360 1306 (1250) 1210	1185 1160) (1145 (1120) 1066 1009 970 920	(885) 870	840 831 811	738 720	C=0 (1632) 1600	C=O 1692—1680 literat. aici 1670
N.R. B	(3380) 3200— 3160	—	2860— 2840	1680 (1750)	1530) (1410) (1371) 1340— 1330 (1270) 1240 1230	1075 (980) 970 (940) (900)	—	800— 790	(730)	C=0 1700— 1660	C=0 1692— 1680

1 650 cm^{-1} (umăr), iar pentru N.R.B. la 1 700—1 660 cm^{-1} (foarte puternică), deplasarea datorată reacției chimice, eventual a implicării oxigenului într-o legătură de hidrogen, fiind observabilă (în literatură, banda datorată C = O din cetonele α, β-nesaturate cu o dublă legătură exociclică (24) este indicată în domeniul 1692—1680 cm^{-1}).

În ansamblu se poate stabili că în același timp cu deplasarea benzile suportă și o reducere a intensității maximului.

Spectrul UV-VIS

S-au obținut, de asemenea, spectrele în domeniul UV-VIS pentru compușii prezentați, ca și pentru partenerii inițiali (26—28). Solventul întrebuințat a fost dioxanul, compușii în cauză fiind solubili în el. Rezultatele sînt prezentate în tabelul III.

Tabelul III

Spectrul UV—VIS al compușilor obținuți

Compus	*Lungimi de undă maxime*	
	complex	*medicamenl*
N.R. HCl	255 284 (440) 530	
N.R. ST	259 275 (450) 500	255 290 (400)
N.R.L	(252) 279 327 430	257 (359)
N.R. B	262 290 343 560	256 340

Literatura prezintă numeroase date în privința spectrului UV-VIS al fenazinelor și poate fi folosită, în consecință, pentru interpretările de rigoare. Se poate stabili deplasarea benzilor partenerilor de reacție, cu apariția unor benzi caracteristice, și aici, ceea ce atestă formarea compușilor complecși. Compușii obținuți prezintă benzi ce pot fi considerate medii ale acelora corespunzînd componenților (și aceasta se întîmplă totdeauna, cînd fiecare compus inițial are un cromofor caracteristic, ce se păstrează în noua substanță preparată) (30), ca și benzi noi, ce denotă formarea complexului. Noua bandă, apărută în spectrul vizibil pentru toți cei trei complecși, pledează pentru formarea unor complecși cu transfer de sarcină (31).

Sînt vizibile trei zone de absorbție (32) (grupele I, II, III), benzile de absorbție corespunzînd tranzițiilor electronice π-π^*. În domeniul lungimilor de undă mai mari, toți azoderivații prezintă o extra zonă de

absorbție datorată în mod particular unei tranziții, implicînd promovarea, ca o consecință a excitării, a unui electron nelegat de la azot, la un orbital neocupat (tranziții n π^* (33—35) ; și aceasta apare vizibil pentru toți compușii în discuție (26). Mai mult, se constată că banda datorată tranziției n-π^* în complexul cu luminal este mai intensă și aceasta se poate atribui superpoziției grupului III de absorbție cu tranziția n-π^* (37).

În legătură cu spectrul noilor substanțe preparate se poate considera, așa cum o face și literatura (13—14), că posibila conjugare a substituentului radicalului aminic din derivatul fenazinic întrebuințat este întreruptă de complexare.

CONCLUZII

Lucrările întreprinse pînă acum au condus la concluzia stabilirii capacității fenazinei de a forma complecși. Analizele efectuate și prezentate aici confirmă încă odată acest lucru, în plus, prin rezultatele lor pledînd pentru a considera complecșii preparați drept complecși cu transfer de sarcină.

BIBLIOGRAFIE

1. PAVOLINI T. — Ind. Chimică, 1933, 8, 92.
2. MIHAILOV B. M., BLOHINA A. N. — Uzv. Akad. Nauk SSSR, Otdel. Khim. Nauk, 1955, 5, 859.
3. INONE H., TAMAKI K., KIDA Y., IMOTO E. — Bull. Chem. Soc. Jap., 1966, 39, 555.
4. CHARALAMBOUS J., KENSETT M. J., JECKINS H. M. — J. Chem. Soc., 1977, 400.
5. POPA GR., PATROESCU C. — Rev. Chimie, 1967, 18, 244
6. SELBIN J., AHMAD N., PRIBBLE M. J. — J. Inorg. Nuclear Chem., 1970, 32, 3 249.
7. SELBIN J., DURETT D. C., SHERRILL H. J., NEWCOME G. R., WHARTON J. H. — J. Chem. Soc., 1972, 380.
8. KIDANI Y. — Chem. Pharm. Bull. (Jap.), 1958, 6, 556, 563.
9. KIDANI Y. — Chem. Pharm. Bull. (Jap.), 1959, 7, 68.
10. HOFFMANN LA ROCHE — Ger. Pat., 1971, 20047, 318.
11. VĂCARU-OPRIȘ I., PĂUNESCU L. — Cercetări agronomice în Moldova, 1980, 1, 107.
12. VĂCARU-OPRIȘ I., PĂUNESCU L. — Poultry Int., 1981, 3, 82.
13. FISEL S., PĂUNESCU L. — Bul. Inst. Politeh. Iași, 1981, 27, 23.
14. FISEL S., PĂUNESCU L. — Rev. Chimie, 1978, 22, 271.
15. PĂUNESCU L. — Rev. Chimie, 1983, 5, 460.
16. PĂUNESCU L. — Rev. Roum. Chim., 1983, 28, 615.
17. PĂUNESCU L. — Lucrare în volumul „Probleme de istoria și filozofia științei", Acad. R.S.R., Filiala Iași, coord. dr. *Gh. Mihai*, Iași, 1984, p. 27.
18. PĂUNESCU L. — Comunicare la a V-a Consfătuire de chimie anal. pe țară, secția I, 1—17 mai 1985, Cîmpulung Muscel, p. 11.
19. PĂUNESCU L. — Comunicare la a XI-a Sesiune de comunicări științifice a Institutului de Cercetări, Rîmnicu Vîlcea, 10—11.X.1985, p. 23.
20. PĂUNESCU L. — Lucrare în volumul XXIII „Fenomen, natură, societate", Acad. R.S.R., Filiala Iași, coord. acad. *P. Jitariu*, dr. *V. Bejan*, dr. fiz. *T. Vidrașcu*, Iași, 1986, p. 105.
21. KATRITZKI A. R. — Quart. Revs. (Londra), 1959, 13, 353.

22. BELLAMY L. J. — "The Infrared spectra of Complex Molecules", ed. a 2-a, p. 277, Methuen, Londra, 1958.
23. STAMMER C., TAURINS A. — Spectrochim. Acta B, 1963, 19, 1 625.
24. AVRAM M., MATEESCU GH. P. — „Spectroscopia în infraroșu". Aplicații în chimia organică, Edit. Tehnică, București, 1966.
25. LEELAMANI E. G., GAYATHRY V., REDDY G. K. D., VENKATSUBRAMANIAN N. — Indian J. Chem., 1986, 25A, 719.
26. BALOESCU C. — Farmacia (Buc.), 1972, 20, 151.
27. BALOESCU C., STERESCU M. — Metode spectrofotometrice de absorbție aplicate la controlul medicamentelor, Edit. Medicală, București, 1975.
28. PĂUNESCU L., OIȚĂ N., FISEL S. — Farmacia (Buc.), 1979, 27, 183.
29. PĂUNESCU L. — Lucrare în volumul : „Știința, tehnica și civilizația umană în perspectiva viitorului", Acad. R.S.R., Filiala Iași, Grupul de studiu pentru investigarea viitorului științei și tehnicii, coord. acad. P. Jitariu, dr. fiz. T. Vidrașcu, Iași, 1983, p. 250.
30. DUTT S. — J. Chem. Soc., 1926, 1 171.
31. PERKAMPUS H. J., KORTUM K. — Z. Analyt. Chem., 1962, 190, 111.
32. BADGER O. M. — The aromatic compounds, p. 393, Cambridge Univ. Press, 1954.
33. HIRT H., SCHMIDT A. — J. Chem. Phys., 1955, 23, 600.
34. KASHA K. — Discuss Faraday Soc., 1950, 9, 146.
35. McCONNELL J. — J. Chem. Phys., 1952, 20, 700.
36. BADGER O. M., WALKER I. S. — J. Chem. Soc., 1956, 122.
37. SUZUKI H. — Electronic Absorbtion Spectra and Geometry of Organic Molecules, cap. 21, Acad. Press, New York, Londra, 1967.

Articol intrat în redacție la 1.VI.1988.

Indicele de clasificare : 615.545.844:616—076.1

SUMMARY

Luminița Păunescu — DERIVATIVES OF NEUTRAL RED WITH MEDICINAL DRUGS

Three complexes were prepared, analyzed and investigated by UV, IR, and VIS, of neutral red and various medicinal drugs. The results suggest the preparation of complexes with charge transfer. Their use can be immediately applied in the quantitative identification of the substances employed, as well as in the reduction of the activity of drugs employed in accordance with the tests carried out on gram-negative germs.

РЕЗЮМЕ

Луминица Пэунеску — ДЕРИВАТА КРАСНОГО НЕЙТРАЛЬНОГО МЕДИКАМЕНТОЗНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

Приготовились, рассмотрелись и исследовались ИК, УФ, ВИС, три комплекса нейтрального красного медикаментозными веществами. Результаты выступают за комплексы с передачей нагрузки. Их употребление может быть непосредственным при качественном отождествлении применяемых веществах, как и при сокращении деятельности применяемых лекарств при согласии с тестами, осуществленные на германах-грамотрицательных.

Contribuţii la determinarea spectrofotometrică a unor nitro- şi nitrozoderivaţi

D. Bălălău, Vasilica Antonescu, Eufemia Ştefănescu, Elena Roşu, T. Stan

Facultatea de Stomatologie-Farmacie, Bucureşti

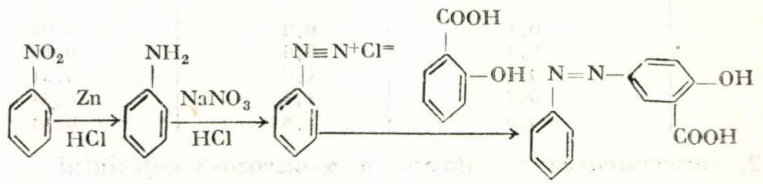
Nitro şi nitrozoderivaţii sînt compuşi oxidaţi cu acţiune methemoglobinizantă. Ei acţionează asupra hematiilor şi modifică structura hemoglobinei, provocînd intoxicaţii cronice sau acute manifestate prin apariţia fenomenelor consecutive hemoglobinemiei.

După cercetări recente, nitrozoderivaţii ar avea şi o acţiune cancerigenă accentuată, ceea ce face ca aceste substanţe să stea în atenţia specialiştilor în vederea determinării lor din diverse medii şi a luării de măsuri eficiente care să prevină intoxicaţiile cu aceşti produşi.

În această lucrare am luat în studiu nitrobenzenul α-nitrozo-β-naftolul, compuşi importanţi sub aspect toxicologic, pentru care s-au elaborat următoarele metode spectrofotometrice.

1. *Metodă spectrofotometrică pentru determinarea nitrobenzenului*

Principiul metodei se bazează pe reducerea nitrobenzenului la anilină cu zinc şi acid clorhidric, diazotarea acesteia şi apoi cuplarea clorurii de benzen diazoniu formate cu acid salicilic, cînd rezultă un complex portocaliu spectrofotometrabil.



Reactivi necesari :

1. Zinc pulbere.
2. Acid salicilic 1%.
3. Acid clorhidric concentrat.
4. Hidroxid de sodiu 20%.
5. Soluţie etalon de nitrobenzen 0,01% : 0,0718 g nitrobenzen se introduc în balon cotat de 100 ml şi se completează cu apă distilată la semn ; 1 ml = 0,1 mg nitrobenzen.

Prepararea probei etalon. Într-un vas Erlenmayer se aduc 10 ml soluție nitrobenzen 0,01%, se adaugă 3 ml acid clorhidric concentrat și 0,2 g zinc pulbere. Se lasă în repaus minimum 60 minute și apoi se decantează într-o eprubetă gradată (cu dop rodat) de 10 ml, aducîndu-se la semn cu apă distilată.

Trasarea curbei de etalonare. Într-o serie de cinci baloane cotate a 50 ml se introduc 0,1 — 0,3 — 0,5 — 0,7 — 0,9 ml soluție, corespunzător la 0,2 — 0,6 — 1,0 — L,4 — L,8 μg/ml ; se completează cu apă la 10 ml, apoi se adaugă cîte 0,5 ml soluție azotit de sodiu 1% și două picături de acid clorhidric concentrat. Se răcește pe baia de apă 10 minute, apoi se adaugă cîte 0,5 ml soluție hidroxid de sodiu 20% și se completează la semn cu apă distilată.

În paralel se prepară un blanc de reactivi.

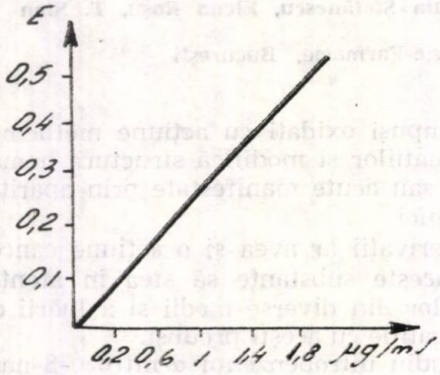


Fig. 1. — Curba de etalonare a colorantului azoic.

După un repaus de 30 minute, s-a determinat absorbanța maximă (450 nm) la aparatul Spekol Karl Zeiss Yena, în cuva de 1 cm. În aceleași condiții s-au citit extincțiile scării etalon față de martor.

Datele experimentale privind valoarea extincțiilor scării etalon și reprezentarea curbei de etalonare sînt cuprinse în tabelul I și fig. 1.

Tabelul I

Nr. probei	*ml sol. etalon/on 50 ml*	*μg ml*	*Extincția*
1	0,1	0,2	0,05
2	0,3	0,6	0,15
3	0,5	1,0	0,24
4	0,7	1,4	0,34
5	0,9	1,8	0,43

2. *Determinarea cantitativă a α-nitrozo-β-naftolului*

2.1. Determinarea spectrofotometrică a α-nitrozo-β-naftolului cu ajutorul ionului de fier (II).

Nitroderivații au proprietatea de a forma cu ionul de fier (II), în mediu alcoolic, complecși colorați în verde.

Reactivi necesari

1. Alcool metilic absolut.
2. Soluție de sulfat feros 1%.
3. Soluție etalon 0,1% de α-nitrozo-β-naftol : 0,1 g substanță se introduce în balon cotat de 100 ml și se completează la semn cu alcool metilic ; 1 ml = 1 mg α-nitrozo-β-naftol.

Mersul analizei. În cinci baloane cotate de 25 ml se introduc 0,1 — 0,3 — 0,5 — 0,7 și 0,9 ml soluție etalon 0,1%, corespunzător la 4 — 12 — 20 — 28 — 36 µg/ml α-nitrozo-β-naftol, se adaugă cîte 0,2 ml soluție sulfat feros 1% și se completează la semn cu alcool metilic. Se prepară și un blanc de reactivi.

După un repaus de 30 minute, se stabilește absorbanța maximă (660 nm) la care s-a determinat densitatea optică a scării etalon, la aparatul Spekol Karl Zeiss Yena, cuva de 1 cm, față de blancul de reactivi.

Datele experimentale privind valoarea extincțiilor și reprezentarea curbei de etalonare sînt redate în tabelul II și fig. 2.

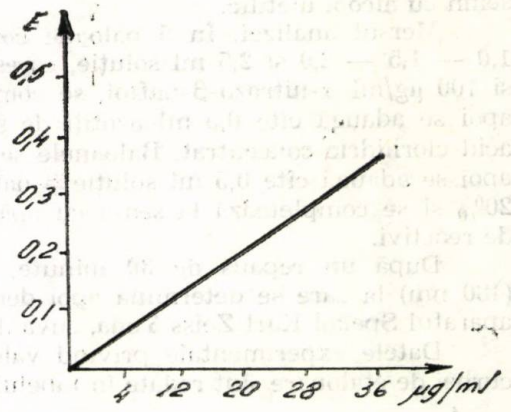


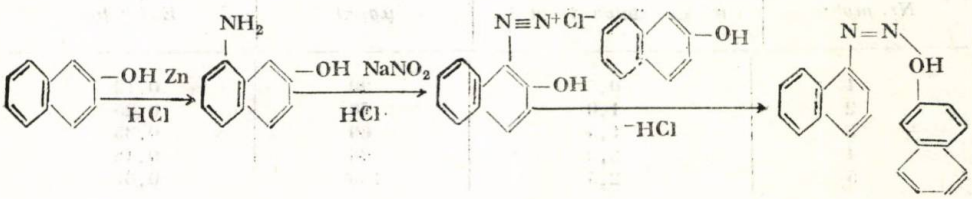
Fig. 2. — Curba de etalonare a complexului α-nitrozo-β-naftolului ionul feros.

2.2. Determinarea spectrofotometrică a α-nitrozo-β-naftolului, după reducerea grupării nitrozo.

Tabelul II

Nr. probei	*ml sol. etalon/ 25 ml*	*µg/ml*	*Extincția*
1	0,1	4	0,060
2	0,3	12	0,205
3	0,5	20	0,340
4	0,7	28	0,480
5	0,9	36	0,620

Determinarea se bazează pe proprietatea nitrozoderivaților de a se reduce la amine primare (cu zinc și HCl), diazotarea acestora și apoi cuplarea sării de diazoniu formate cu β-naftolul în mediu alcalin, cînd rezultă un complex care se determină spectrofotometric.



Reactivi necesari

1. Soluție β-naftol 0,1%.
2. Azotit de sodiu 1%.
3. Alcool metilic.
4. Acid clorhidric conc.
5. Soluție NaOH 20%.
6. Soluție etalon de α-nitrozo-β-naftol 0,1% : 0,1023 g substanță se introduc în balon cotat de 100 ml și se completează la semn cu alcool metilic : 1 ml = 1 mg α-nitrozo-β-naftol.

Prepararea probei etalon. Într-un vas Erlenmayer cu dop rodat se aduc 10 ml soluție α-nitrozo-β-naftol 0,1%, se adaugă 3 ml acid clorhidric concentrat și 0,2 g zinc pulbere. După un repaus de 60 minute, se decantează într-o eprubetă gradată cu dop rodat de 10 ml și se aduce la semn cu alcool metilic.

Mersul analizei. În 5 baloane cotate de 25 ml se introduc 0,5 — 1,0 — 1,5 — 2,0 și 2,5 ml soluție, corespunzător la 20 — 40 — 60 — 80 și 100 µg/ml α-nitrozo-β-naftol, se completează cu apă distilată la 5 ml, apoi se adaugă cîte 0,5 ml azotiți de sodiu 1% și cîte două picături de acid clorhidric concentrat. Baloanele se țin pe baia de gheață 10 minute, apoi se adaugă cîte 0,5 ml soluție β-naftol 0,1%, cîte 2 ml soluție NaOH 20% și se completează la semn cu apă distilată. Se prepară și un blanc de reactivi.

După un repaus de 30 minute, se stabilește absorbanța maximă (480 nm) la care se determină apoi densitățile optice ale scării etalon la aparatul Spekol Karl Zeiss Yena, cuva de 1 cm, față de blanc.

Datele experimentale privind valoarea extincțiilor și reprezentarea curbei de etalonare sînt redate în tabelul III și fig. 3.

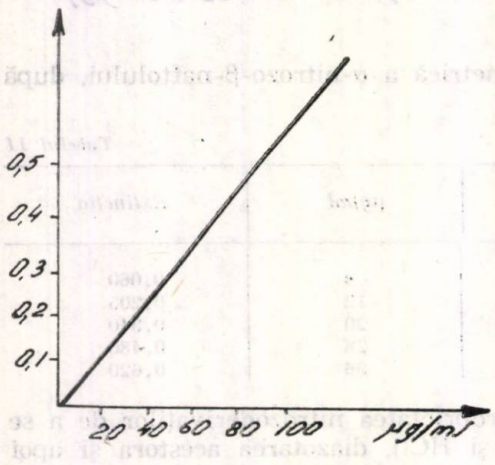


Fig. 3. — Curba de etalonare a colorantului azoic.

Tabelul III

Nr. probei	*ml sol. etalon 25 ml*	*µg/ml*	*Extincția*
1	0,5	20	0,12
2	1,0	40	0,25
3	1,5	60	0,35
4	2,0	80	0,48
5	2,5	100	0,61

CONCLUZII

S-au luat în studiu nitrobenzenul și α-nitrozo-β-naftolul.

Pentru nitrobenzen s-a elaborat o metodă spectrofotometrică folosind ca agent de cuplare acidul salicilic, iar pentru α-nitrozo-β-naftol două metode spectrofotometrice, una cu ajutorul ionului de fier (II) și alta prin reducerea grupării nitrozo la amină primară, diazotarea acesteia și apoi cuplarea sării de diazoniu cu β-naftolul.

Metodele elaborate sînt simple, puțin laborioase, foarte sensibile, iar colorațiile sînt stabile în timp. Ele prezintă importanță practică pentru laboratoarele clinice și de toxicologie.

BIBLIOGRAFIE

1. DÖRNG G., GEIER E. R. — Acta Chim. Acad. Sci. Hung., 1972.
2. MĂNESCU S., CUCU M., DIACONESCU M. L. — Chimia sanitară a mediului, Edit. Medicală, București, 1978.
3. CHOVIN P. — Physicochimie et physiopathologie des poluants atmospherique, Paris, 1972.

Indicele de clasificare : 615.753.11—035.1

REFERAT

DETERMINAREA CULOMETRICĂ A SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE ÎN MEDIU NEAPOS. **M. Chateau-Gosselin, G. J. Patriarche** — J. Pharm. Belg., 1987, 42, 6, 357—63.

Dozarea substanțelor medicamentoase în mediu neapos constituie o metodă frecvent recomandată în numeroase lucrări destinate analizelor farmaceutice.

În această lucrare se propune o metodă modernă de analiză în mediul neapos a substanțelor medicamentoase înscrise în farmacopeile recente.

Metoda de electrogenerare aleasă este aproape de cea propusă de Vajgard și colaboratori. În vederea electrogenerării protonului se propun solvenți foarte variați, cum ar fi : metocrezol dimetilsulfoxid, acetonă, acid acetic.

Aparatul utilizat pentru determinări a fost un culometru de intensitate constantă, care permite măsurători sub curent de azot, într-o celulă în H închisă ermetic, în care cele două compartimente sînt separate printr-un disc de fier anume preparat.

Electrolitul de suport este alcătuit dintr-o soluție 0,1 M de perclorat de sodiu monohidratat într-un amestec de acid acetic și anhidridă acetică 25 p/100 p.

S-au folosit doi electrozi, dintre care unul de platină cu o suprafață totală de 4 cm^2, și un al doilea alcătuit dintr-un fir de platină de 1 mm diametru și 1 cm lungime.

Metoda culometrică prezintă interes pentru dozarea a numeroase baze medicamentoase, ținîndu-se seama de alegerea solventului și electrodului de lucru.

Dintre bazele medicamentoase ce se pot doza prin metoda culometrică enumerăm : nucleepiridinice (izoniazide, nicotinaceida, benzodiazepine (nitrazepan) antipirină, barzopiridol.

Metoda se aplică formelor galenice, după o prealabilă extracție selectivă a principiului activ, deoarece unii excipienți conținuți de către forma galenică pot prezenta interferențe cu solvenți utilizați la extracție.

Culometria de intensitate constantă, aplicată în mediu neapos, a fost utilizată pentru a realiza dozarea unei serii de molecule organice înscrise în farmacopei.

Rezultatele obținute sînt foarte satisfăcătoare și se pot aplica cu succes diverselor forme galenice.

V. Antonescu

RECENZIE

SISTEME FARMACEUTICE DE CEDARE CU VITEZA CONTROLATĂ ŞI DE TRANSPORT LA ŢINTA

Conf. dr. farm. **Sorin E. Leucuţa**
Edit. Medicală, Bucureşti, 1987

Lucrarea publicată într-un număr al revistei *Practica farmaceutică* din 1987 (Cda 9 541), destinat exclusiv acestui subiect şi extinzîndu-se pe 180 pagini, răspunde celui mai acut şi larg interes pentru farmacişti şi pentru toţi profesioniştii care au contingenţă cu problema medicamentului.

Apariţia sistemelor farmaceutice este un rezultat firesc al necesităţii imperioase de creştere a efectului terapeutic a substanţelor medicamentoase în general şi mai ales a noilor clase de agenţi terapeutici deosebit de activi ; administrarea acestora sub forma preparatelor farmaceutice convenţionale prezintă dezavantajul inerent al unor fluctuaţii mari ale nivelelor medicamentoase în organism.

Biofarmacia şi farmacocinetica, discipline care s-au consolidat viguros în ştiinţele farmaceutice, în străduinţa de optimizare a efectului terapeutic a substanţelor medicamentoase, au modificat însăşi conceptul de medicament, care este privit ca un sistem de cedare a substanţelor medicamentoase, iar anumite modificări aduse acestui sistem pot determina consecinţe semnificative asupra apariţiei, intensităţii şi duratei efectului terapeutic.

În lucrare se prezintă pe larg tehnologiile sistemelor farmaceutice de cedare cu viteză controlată, a sistemelor farmaceutice de cedare cu viteză controlată, a sistemelor terapeutice, a celor cu cedare modificată, a sistemelor de transport la ţintă, precum şi a celor mai noi tendinţe de cercetare. Se analizează în continuare caracteristici farmacocinetice ale sistemelor de cedare prezentate anterior. În partea următoare a lucrării se fac cunoscute tipurile de sisteme farmaceutice introduse în terapie, rezultate clinice obţinute, unele dezavantaje şi limitări ale utilizării acestora, aspecte care trebuie în continuare precizate şi clarificate, totul privit prin prisma unei maxime obiectivităţi şi a evitării oricărui entuziasm şi optimism nefondat. În finalul lucrării se rezumă critic utilitatea sistemelor de cedare, cu prespectivele de dezvoltare şi aplicare în viitor.

Bibliografia este prezentată pe capitole şi însumează peste 550 titluri de lucrări din literatura de specialitate. Numeroase schiţe, grafice şi tabele permit înţelegerea şi urmărirea atentă a problemelor expuse.

Lucrarea conf. dr. S. E. Leucuţa este deosebit de valoroasă şi bine venită, fiind prima lucrare monografică cu acest subiect apărut în ţara noastră. Autorul a abordat subiectul nu numai de pe poziţia unui galenist tehnolog, ci şi ca un specialist de prim rang în biofarmacie şi farmacocinetică ; dealtfel bibliografia include şi cercetările sale în domeniul studiului unor microparticule ca microsfere, microcapsule.

Din lucrare se desprind şi cîteva observaţii de principiu :

— prin realizarea unor sisteme farmaceutice s-a modificat radical concepţia formulării preparatelor medicamentoase : se tinde spre realizarea de preparate care să ofere organismului cantitatea strict necesară de substanţă medicamentoasă care să acţioneze strict la locul dorit, fără încărcarea inutilă a organismului, cu consecinţe la locul dorit, fără încărcarea inutilă a organismului, cu consecinţe dăunătoare constatate la preparatele convenţionale ;

— tehnologiile realizării acestor preparate, ca şi controlul calităţii acestora sînt din ce în ce mai complicate, de mai mare fineţe şi mai dificil de transpus în producţie ; aceasta pretinde o competenţă tot mai ridicată a cercetătorilor, realizatorilor şi colaborarea interdisciplinară ;

— marile posibilităţi pe care le deschid sistemele farmaceutice ar permite să se exprime opinia că eforturile de realizare a noilor medicamente trebuie dirijate nu numai în sinteza noilor compuşi bioactivi, ci în valorificarea celor existenţi prin optimizarea acţiunii lor sub forma noilor sisteme farmaceutice de aplicare ;

— conceptul unei cedări controlate a substanţei active şi realizarea de sisteme farmaceutice este privit de cei mai mulţi specialişti ca un moment de răscruce în dezvoltarea medicamentului şi este de aşteptat ca în următoarele decenii să transforme profund terapeutica şi industria farmaceutică.

Relevînd din nou actualitatea şi importanţa lucrării, consider că acest material ar fi trebuit să beneficieze de o atenţie editorială care să-l facă uşor accesibil nu numai farmaciştilor, ci şi altor specialişti din domeniul medicamentului.

Prof. dr. I. Ban

Cercetări spectrale în clasa acizilor fosfonici. IX. Studiul spectral în ultraviolet al unor esteri fosfonici derivați de la 0-, p-hidroxibenzaldehidă și p-dimetilaminobenzaldehidă

Gh. Zuchi

Facultatea de Stomatologie și Farmacie, București

REZUMAT *S-a efectuat un studiu spectral în ultraviolet la 7 derivați fosfonici, monoetilici, în funcție de solvent, concentrație și pH. Acești produși au fost obținuți prin condensarea unor amine alifatice (n- și izopropilamina, n- și izobultilamina, β-hidroxietilamina) cu o-, p-hidroxibenzaldehida și p-dimetilaminobenzaldehida. Bazele Schiff rezultate au fost condensate în continuare cu fosfitul de dietil și compușii finali au fost recristalizați din solvenți organici.*

Spectrogramele au fost înregistrate la un spectrofotometru automat UV-VIS, în domeniul 54 000—13 000 cm^{-1}, în cuve de 1 cm. Acestea au prezentat variații ale densității optice, odată cu schimbarea poziției grupelor —OH și apariția radicalului $—N(CH_3)_2$.

Substituția radicalului fenil cu un hidroxil conduce la efecte batocrome ale densității optice în mediu alcalin, datorită formării ionului fenoxid. O protonare accentuată a derivaților ce conțin grupa p-dimetilamino determină apariția unor efecte hipocrome, explicate printr-o slabă conjugare p-π dintre electronii atomului de azot și electronii sextetului aromatic.

Sinteza compușilor organofosforici s-a îmbogățit în ultimul timp cu numeroși derivați (1—10), cu o gamă foarte variată de proprietăți farmacodinamice și analitice. Dintre cele mai importante utilizări putem cita pe cele în care acești produși au fost testați cu bactericizi (11—12), pesticizi (13), antibacterieni (14, 15), herbicizi (16), agenți de dispersie pentru colorarea fibrelor textile (17), conservanți ai vopselelor (18) și cu rol în creșterea plantelor (19).

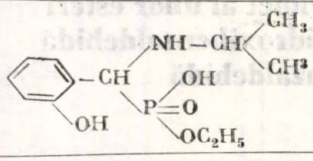
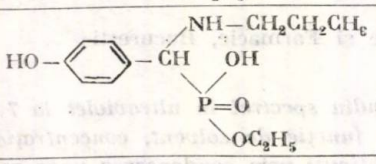
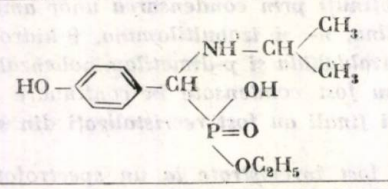
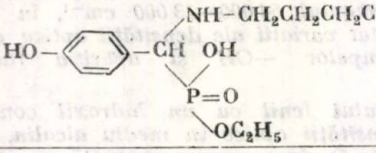
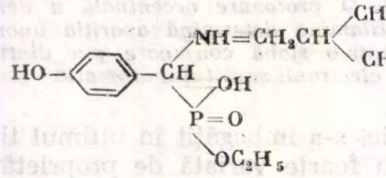
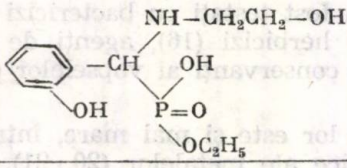
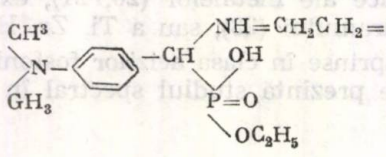
Ca reactivi analitici importanța lor este și mai mare, întrucît s-au utilizat la determinări complexometrice ale metalelor (20, 21), extracția unor elemente din minerale (22), a uraniului (23), sau a Ti, Zr, Hf (24).

În continuarea cercetărilor întreprinse în clasa acizilor fosfonici sub formă de esteri, în această lucrare se prezintă studiul spectral în ultra-

violet asupra unor derivați obținuti de la o-, p-nidroxibenzaldehidă și p-dimetilaminobenzaldehidă (25) (tabelul 1).

Acest studiu spectral în ultraviolet a fost efectuat atît în soluție apoasă, în funcție de concentrație și pH, cît și în solvenți organici la diferite diluții. Spectrogramele au fost înregistrate la un spectrofotometru automat Specord UV-VIS, în domeniul 54 000—13 000 cm^{-1}, folosindu-se

Tabelul I

Nr. crt.	*Formula moleculară*	*G.M.*	*Denumirea*
1		273,26	Esterul monoetilic al acidului α-izopropil-amino-o-hidroxibenzil-fosfonic
2		273,26	Esterul monoetilic al acidului α-n-propil-amino-p-hidroxibenzil--fosfonic
3		273,26	Esterul monoetilic al acidului α-izopropil-amino-p-hidroxi-benzilfosfonic
4		287,29	Esterul monoetilic al acidului α-n-butil-amino-p-hidroxibenzil--fosfonic
5		287,29	Esterul monoetilic al acidului α-izobutil-amino-p-hidroxibenzil-fosfonic
6		275,28	Esterul monoetilic al acidului α-N- (2-hidroxietilamino)-o-hidroxibenzilfosfonic
7		302,30	Esterul monoetilic al acidului α-N-(2-hidroxietilamino)-p-dimetilaminobenzilfosfonic

ca martori solvenții utilizați la prepararea soluțiilor respective (apă distilată și etanol absolut).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Pentru prepararea probelor s-au cîntărit la balanța analitică din substanțele cercetate, cantitățile necesare obținerii unor soluții cu concentrația 10^{-3} M care au fost aduse la balon cotat de 25 ml și completate la semn cu solventul necesar (apă distilată sau etanol absolut). Din aceste soluții s-au preparat diluțiile care au fost spectrofotometrate atît în funcție de concentrație, solvent, cît și în funcție de pH. La unii derivați s-a verificat și legea Lambert-Beer pentru a ne convinge de puritatea acestora.

Studiul spectral în ultraviolet, în funcție de concentrație și solvent

Esterul monoetilic al acidului α-izopropilaminohidroxibenzilfosfonic prezintă în soluție apoasă cu C = 4.10^{-4}M un maxim al densității optice la 279,2 nm (fig. 1, pct. 1) care suferă un efect hipocrom în soluții cu C = $2{,}5.10^{-4}$ M și 2.10^{-4} M (pct. 2, 3). La diluții mai mari : C = 10^{-4} (fig. 1, pct. 4). C = 5.10^{-5} M (pct. 5) și C = 10^{-5} M (pct. 6) mai apare un maxim la 217,3 nm. Folosind ca solvent organic etanolul absolut, se constată un efect batocrom pentru toate soluțiile, lungimea de undă fiind 280,7 nm (fig. 1 a, pct. 1) pentru C = 4.10^{-4} M la care crește și absorbanța. Mărindu-se diluția, pe lîngă acest maxim mai apare unul la 218,6 nm (pct. 2) pentru C = 3.10^{-4} M și altul la 204,9 nm și 206,6 nm pentru soluțiile cu C = 10^{-4} și respectiv C = 10^{-5} (pct. 3, 4).

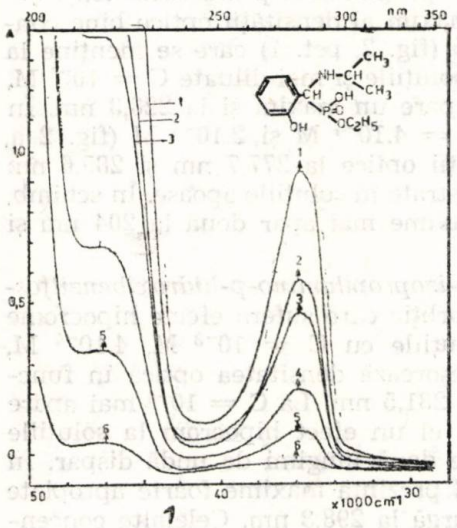


Fig. 1. — Spectrul în UV al compusului 1 în funcție de concentrație : *în soluție apoasă* : 1) C = $4\cdot10^{-4}$ M ; 2) C = $2{,}5\cdot10^{-4}$M ; 3) C = $2\cdot10^{-4}$ M ; 4) C = 10^{-4}M ; 5) C = $5\cdot10^{-5}$ M ; 6) C = 10^{-5}M.

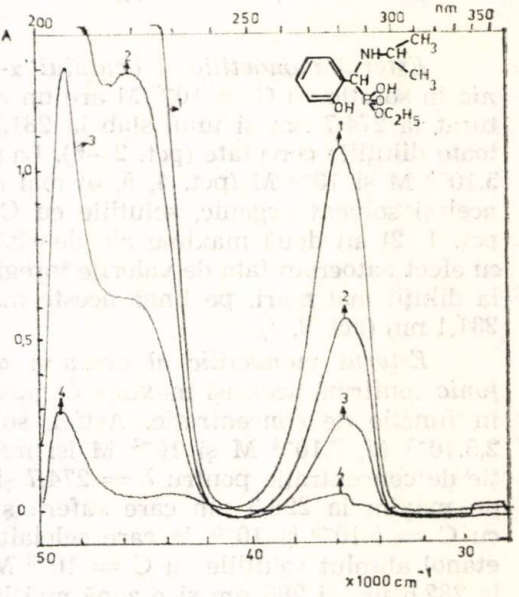


Fig. 1 a — în soluție de etanol absolut : 1) C = $4\cdot10^{-4}$M ; 2) C = $2\cdot10^{-4}$ M ; 3) C = 10^{-4}M ; C = 10^{-5}M.

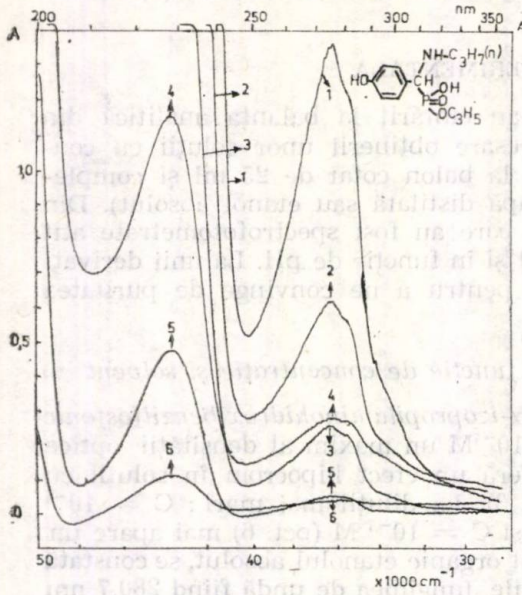


Fig. 2. — Spectrul în UV al compusului 2 în funcție de concentrație: *în soluție apoasă:* 1) $C = 10^{-3}$ M; 2) $C = 4 \cdot 10^{-4}$ M; 3) $C = 2 \cdot 10^{-4}$ M; 4) $C = 10^{-4}$ M; $C = 5 \cdot 10^{-5}$ M; $C = 5 \cdot 10^{-5}$ M.

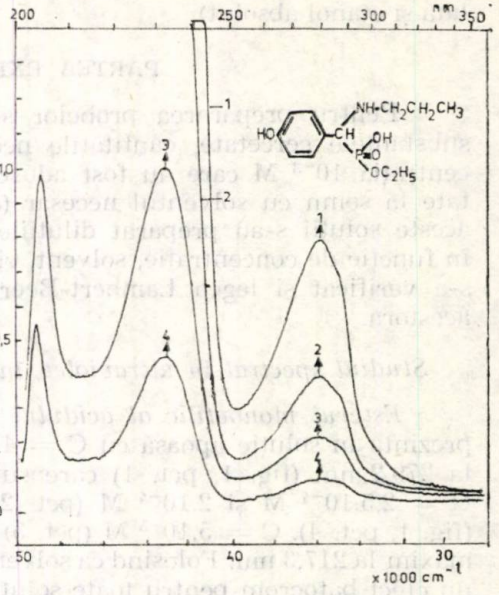


Fig. 2 a. — *în soluție de etanol absolut:* 1) $C = 4 \cdot 10^{-4}$ M; 2) $C = 2 \cdot 10^{-4}$ M; 3) $C = 10^{-4}$ M; 4) $C = 10^{-5}$ M.

Esterul monoetilic al acidului α-n-propilamino-p-hidroxibenzilfosfonic în soluție cu $C = 10^{-3}$ M are un maxim al densității optice bine conturat la 274,7 nm și unul slab la 281,5 (fig. 2, pct. 1) care se menține la toate diluțiile cercetate (pct. 2—6). La soluțiile și mai diluate $C = 10^{-4}$ M, 5.10^{-5} M și 10^{-5} M (pct. 4, 5, 6) mai apare un maxim și la 228,3 nm. În același solvent organic, soluțiile cu $C = 4.10^{-4}$ M și 2.10^{-4} M (fig. 2 a, pct. 1, 2) au două maxime ale densității optice la 277,7 nm și 285,6 nm cu efect batocrom față de valorile înregistrate în soluțiile apoase. În schimb, la diluții mai mari, pe lîngă aceste maxime mai apar două la 204 nm și 231,1 nm (pct. 3, 4).

Esterul monoetilic al acidului α-izopropilamino-p-hidroxibenzilfosfonic confirmă aceleași maxime de absorbție care suferă efecte hipocrome în funcție de concentrație. Astfel, soluțiile cu $C = 10^{-3}$ M, 4.10^{-4} M, $2{,}5.10^{-4}$ M, 2.10^{-4} M și 10^{-4} M își micșorează densitatea optică în funcție de concentrație pentru $\lambda = 274{,}7$ și 281,5 nm. La $C = 10^{-4}$ mai apare un maxim la 228,3 nm care suferă și el un efect hipocrom la soluțiile cu $C = 5.10^{-5}$ și 10^{-5}, la care celelalte două lungimi de undă dispar. În etanol absolut soluțiile cu $C = 10^{-3}$ M prezintă maxime foarte apropiate la 282,6 nm și 288 nm și o zonă mai largă la 298,3 nm. Celelalte concentrații (4.10^{-4} M, $2{,}5.10^{-4}$ M, 2.10^{-4} M) nu prezintă decît un maxim la 277,7 nm, iar soluția cu $C = 10^{-4}$ M are două valori la 200,8 nm și 230,2 nm, ultima păstrîndu-se și la $C = 10^{-5}$ M.

Esterul monoetilic al acidului α-n-bitilamino-p-hidroxibenzilfosfonic în soluție apoasă cu $C = 9{,}989 \cdot 10^{-4}$ M, $3{,}995 \cdot 10^{-4}$ M, $2{,}497 \cdot 10^{-4}$ M și

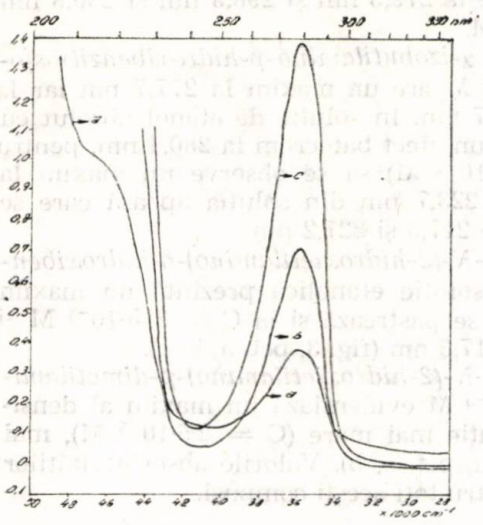


Fig. 3. — Spectrul în UV al compusului 6 în funcție de concentrație : *în soluție de etanol absolut :* a) C = 10^{-4}M ; b) C = $2{,}5 \cdot 10^{-4}$M ; c) C = $5 \cdot 10^{-4}$M.

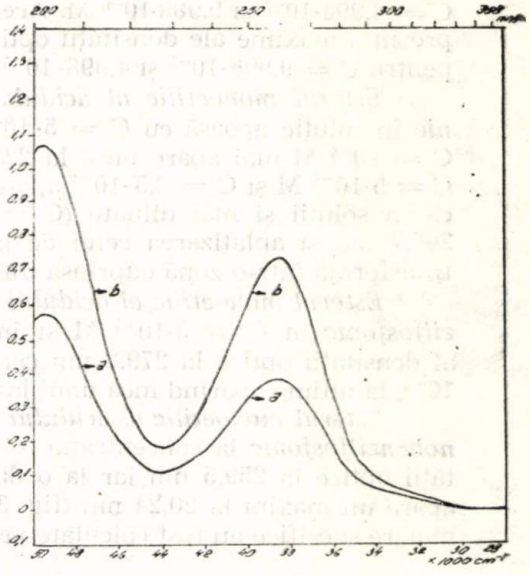


Fig. 3 a. — Spectrul în UV al compusului 7 în funcție de concentrație : *în soluție apoasă :* a) C = $2{,}5 \cdot 10^{-4}$M ; b) C = $5 \cdot 10^{-5}$M.

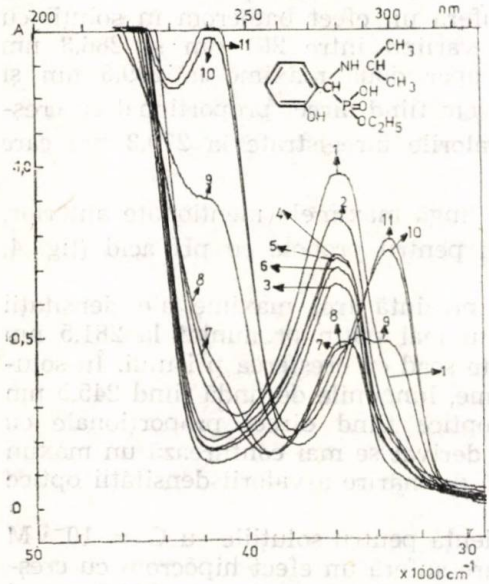


Fig. 4. — Spectrul în UV al compusului 1 în funcție de pH (C = $2 \cdot 10^{-4}$M) ; 1) pH = 1 ; 2) pH = 1,50 ; 3) pH = 2 ; 4) pH = 3,50 ; 5) pH = 5 ; 6) pH = = 5,5 ; 7) pH = 6 ; 8) pH = 8 ; 9) pH = = 10,5 ; 10) pH = 12 ; 11) pH = 12,5.

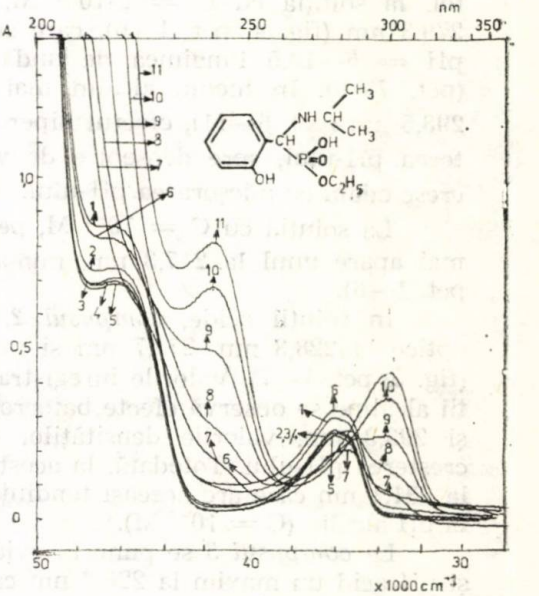


Fig. 4 a. — Spectrul în UV al compusului 1 în funcție de pH (C = 10^{-4}M) ; 1) pH = 1 ; 2) pH = 1,50 ; 3) pH = 2 ; 4) pH = 3,50 ; 5) pH = 5 ; 6) pH = 5,5 ; 7) pH = 6 ; 8) pH = 8 ; 9) pH = 10,5 ; 10) pH = 12 ; 11) pH = 12,5.

1,997 · 10^{-4} M se evidențiază maximele de la 274,7 nm și 281,5 nm cu aceleași efecte hipocrome. Soluția cu C = 9,989·10^{-5} M, pe lîngă cele două valori, mai prezintă un maxim la 228,3 nm care se păstrează și la C = 4,994·10^{-5} și 9,988·10^{-6} M. Aceleași concentrații în alcool etilic absolut prezintă maxime ale densității optice la 279,3 nm și 298,3 nm și 230,8 nm pentru C = 9,996·10^{-5} și 4,998·10^{-5} M.

Esterul monoetilic al acidului α-izobutilamino-p-hidroxibenzilfosfonic în soluție apoasă cu C = 5·10^{-4} M are un maxim la 277,7 nm iar la C = 10^{-4} M mai apare unul la 223,7 nm. În soluție de etanol absolut cu C = 5·10^{-4} M și C = 2,5·10^{-4} apare un efect batocrom la 280,4 nm, pentru ca în soluții și mai diluate (C = 10^{-4} M) să se observe un maxim la 205,7 nm și aplatizarea celui de la 223,7 nm din soluția apoasă care se transformă într-o zonă cuprinsă între 217,3 și 227,2 nm.

Esterul monoetilic al acidului α-N-(2-hidroxietilamino)-o-hidroxibenzilfosfonic în C = 5·10^{-4} M și în soluție etanolică prezintă un maxim al densității optice la 279,2 nm care se păstrează și la C = 2,5·10^{-4} M și 10^{-4}, la ultima apărînd încă unul la 217,3 nm (fig. 3, pct. a, b, c).

Esterul monoetilic al acidului α-N-(2-hidroxietilamino)-p-dimetilaminobenzilfosfonic la concentrația 5·10^{-5} M evidențiază un maxim al densității optice la 259,5 nm iar la o diluție mai mare (C = 2,5·10^{-5} M), mai apare un maxim la 20,24 nm (fig. 3 a, pct. a, b). Valorile absorbtivităților molare specifice au fost calculate pentru toți acești compuși.

Studiul spectral în ultraviolet în funcție de pH

Pentru a se determina toate maximele densității optice care pot apărea în funcție de pH la *compusul 1* s-au făcut mai multe diluții. Astfel, la soluția cu C = 2·10^{-4} M, în mediu acid apare un maxim la 279,3 nm (fig. 4, pct. 1—6), care suferă un efect batocrom în soluții cu pH = 6—10,5 lungimea de undă variind între 281 nm și 286,3 nm (pct. 7—9). În mediu alcalin mai apar două maxime la 239,8 nm și 298,5 nm (pct. 6—11), efectul hipercrom fiind direct proporțional cu creșterea pH-ului, spre deosebire de valorile înregistrate la 279,3 nm care cresc odată cu micșorarea pH-ului.

La soluția cu C = 10^{-4} M, pe lîngă maximele menționate anterior, mai apare unul la 217,3 nm, numai pentru probele cu pH acid (fig. 4, pct. 1—6).

În soluții acide, *compusul 2,* prezintă trei maxime ale densității optice la 228,3 nm, 274,7 nm și unul mai puțin pronunțat la 281,5 nm (fig. 5, pct. 1—7). Valorile înregistrate scad cu creșterea pH-ului. În soluții alcaline se observă efecte batocrome, lungimile de undă fiind 245,5 nm și 293,3 nm, valorile densităților optice fiind direct proporționale cu creșterea pH-ului. Totodată, la acest derivat se mai conturează un maxim la 331,1 nm care are aceeași tendință de mărire a valorii densității optice la pH alcalin (C = 10^{-4} M).

La *compusul 3* se pune în evidență pentru soluțiile cu C = 10^{-4} M și pH acid un maxim la 228,3 nm care suferă un efect hipocrom cu creșterea pH-ului. În mediu alcalin apar alte două maxime la 244,7 nm și 285 nm al căror efect hipercrom se evidențiază odată cu creșterea pH-ului.

Compusul 4 în soluție 1,997·10^{-4} prezintă maximele de absorbție la 274,4 nm, 281,5 nm (pH acid) și 250 nm, 276,2 nm, 282,4 nm (soluția cu pH 8,90). În mediu alcalin se evidențiază un maxim la 292,3 nm, efectul

hipercrom crescînd odată cu pH-ul. La soluții mai diluate ($C = 9{,}989 \cdot 10^{-5}$ M) numai maximul de la 228,3 nm are valori ce cresc cu pH-ul pînă la 5,60. În mediu alcalin apar alte două valori la 244,7 nm și 292,3 nm, prima valoare mărindu-și considerabil densitatea optică, ceea ce face imposibilă citirea acesteia.

Soluțiile acide cu $C = 2{,}5 \cdot 10^{-4}$ M ale *compusului 5* prezintă un maxim al densității optice la 275,6 nm care suferă un efect batocrom cu creșterea pH-ului la 281,6 nm și respectiv 289 pentru soluțiile alcaline.

Funcție de pH, soluția apoasă cu $C = 10^{-4}$ M are în mediu acid două maxime de absorbție la 219,5 nm și 277,7 nm. În mediu alcalin apare un nou maxim la 238 nm iar cel de la 277,7 nm nu se deplasează batocrom la 297,7 nm *(compusul 6)*.

De asemenea, apare un efect hipocrom în soluții acide și la *compusul 7* pentru soluția cu $C = 2{,}5 \cdot 10^{-4}$ M (la $\lambda = 259{,}5$ nm) (fig. 5 a, pct. a-d). Totodată mai apare o zonă cuprinsă între 208 și 219,5 nm. În mediu alcalin se observă un efect hipsocrom, lungimea de undă deplasîndu-se la 252,4 nm (pct. f-h), iar valorile înregistrate cresc odată cu pH-ul soluțiilor. La pH 7,4 se înregistrează cea mai ridicată densitate optică, după care valorile încep să scadă (pct. e).

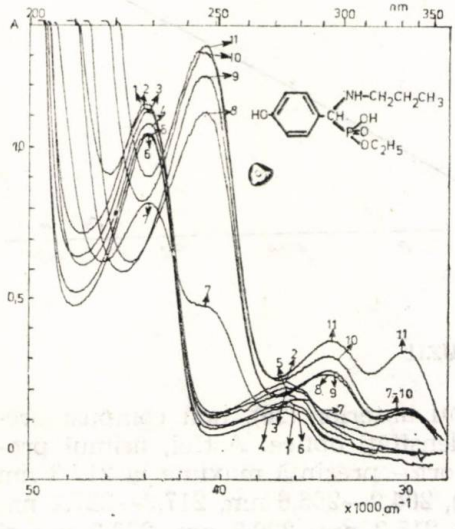


Fig. 5. — Spectru în UV al compusului 2 în funcție de pH ($C = 10^{-4}$M): 1) pH = 0,90; 2) pH = 1,50; 3) pH = 1,67; 4) pH = 2; 5) pH = 3,16; 6) pH = 3,90; 7) pH = = 7,80; 8) pH = 10,50; 9) pH = 11; 10) pH = 12; 11) pH = 12,50.

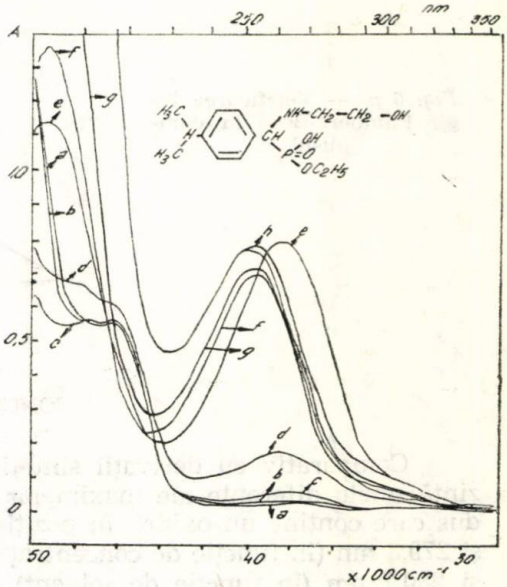


Fig. 5 a. — Spectrul în UV al compusului 7 în funcție de pH ($2{,}5 \cdot 10^{-4}$M); a) pH = = 3; b) pH = 4,5; c) pH = 5; d) pH = = 5,5; e) pH = 7,40; f) pH = 13; g) pH = 13,6; h) pH = 13,8.

Verificarea legii Lambert-Beer

La ultimii doi derivați s-a controlat puritatea lor prin verificarea legii Lambert-Beer, care s-a aplicat în domeniul de concentrație cuprins între 27 și 108 γ/ml (compusul 6) și respectiv 30,2—120,8 γ/ml (la com-

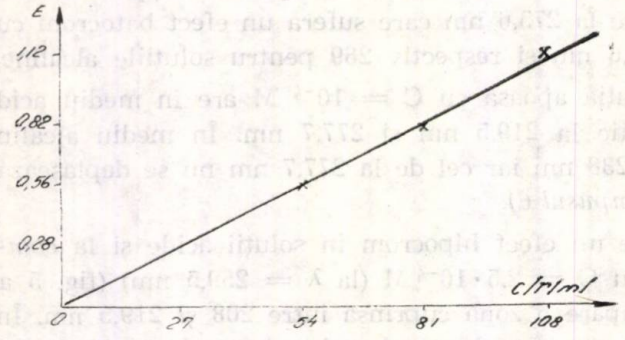


Fig. 6. — Verificarea legii Lambert-Beer la compusul 6.

pusul 7). Rezultatele sînt menționate în graficele din fig. 6 și 6a și tabelul II).

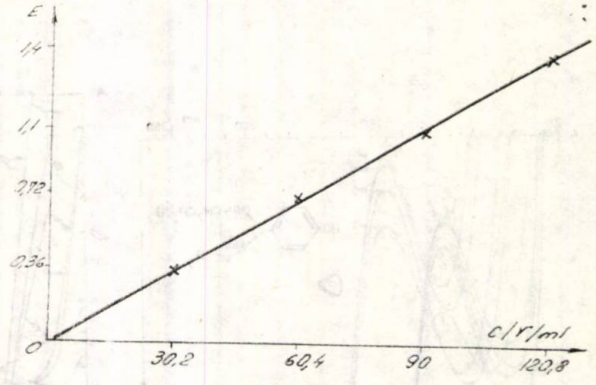


Fig. 6 a. — Verificarea legii Lambert-Beer la compusul 7.

CONCLUZII

Comparativ cu derivații sintetizați anterior (26), noii compuși prezintă unele diferențe ale maximelor densități optice. Astfel, primul produs care conține un oxidril în poziția orto- prezintă maxime la 217,3 nm și 279,3 nm (în funcție de concentrație), 204,9—206,6 nm, 217,3—227,2 nm și 280,7 nm (în funcție de solvent) și 217,3 nm, 239,8 nm, 279,3 nm și 298,5 nm (în funcție de pH).

Odată cu schimbarea poziției grupei -OH în para apar și noi valori ale maximelor densități optice la 228,3 nm, 274,7 nm, 281,5 nm (în funcție de concentrație) 200—205,7 nm, 230—231,1 nm, 277,7—282,6 nm; 285,6—298,3 nm (în funcție de solvent) și 228,3 nm, 244,7 nm, 274,4 nm, 281,5 nm și 292,3 nm (în funcție de pH).

Tabelul II

Rezultatele obținute la verificarea legii Lamber-Beer

Compusul	*Nr*	x	x^2	y	y^2	xy	$x+y$	$(x+y)^2$			
6	1	27	729	0,28	0,0784	7,56	27,28	744,1984	x=67,5	y=0,695	
	2	54	2916	0,56	0,3136	30,24	54,56	2976,7936	σx=30,1869	σy=0,3109	r=0,9997
	3	81	6561	0,82	0,6724	66,42	81,82	6694,5124	x=97,066	y+0,03913	
	4	108	11664	1,12	1,2544	120,96	109,12	11907,1744	y=0,010296	x+0,0001	
	Σ	270	21870	2,78	2,3188	225,18	272,78	22322,6788			
7	1	30,2	912,04	0,36	0,1296	10,87	30,56	933,913	x=75,5	y=0,895	
	2	60,4	3648,16	0,72	0,5184	43,48	61,12	3735,654	σx=33,7616	σy=0,39175	r=0,9988
	3	90,6	8208,36	1,10	1,21	99,66	91,7	8408,89	x=86,084	y−1,54519	
	4	120,8	14592,64	1,40	1,96	169,12	122,2	14932,84	y=0,0115794	x+0,020751	
		302,0	27361,20	3,58	3,818	323,14	305,58	28945,211			

La derivații care conțin grupa 2-hidroxietilamino se înregistrează valori ale densității optice cuprinse între 277,7 nm și 259,5 nm, în funcție de concentrație și 297,7 nm și 252,4 nm, în funcție de pH.

Aceste rezultate concordă cu date din literatură care prevăd anumite valori pentru nucleul benzenic datorate π-π^* și n-π^* din benzile de tip *E* și *B* ale acestuia. Cînd radicalul fenil este substituit cu un oxidrin în diferite poziții, valorile normale ale maximelor densității optice suferă efecte batocrom datorate ionului fenoxid, care se formează în mediu alcalin. O protonare accentuată a derivatului ce conține grupa p-dimetilamino- conduce la efecte pronunțat hipocrome, explicate printr-o slabă conjugare p-π dintre electronii atomului de azot și electronii din sextetul aromatic.

BIBLIOGRAFIE

1. SZCZEPANIAK W., KUCZYNSKI K. — Brevet polonez 107627 ; 1980, CA. 1981, 95, 43350 t.
2. SZCZEPANIAK W., KUCZYNSKI K. — Brevet polonez, 107626.
3. ROWBOTHAM PH. M., THOMPSON R. — Brevet UK. Pat. Appl., 2048883, 1980 ; CA, 1981, 95, 43346 w.
4. BREL A. K., MUDRYI F. V., RAKHIMOV A. J., LOSKUTOV L. G., LIBMAN B. YA., VINNIKOV E. A., DEMCHENKO V. I. — Brevet U.R.S.S., 810713, 1981 ; CA. 1981, 43351 u.
5. SZCZEPANIAK W., KUCZYNSKI K. — Brevet polonez, 108382, 1980, CA. 1981, 95, 43343 t.
6. MENGE M. și colab. — Arch. Pharm., 1981, 314, 3, 218—222.
7. NIFANTIEV E. E., MAGDEEVA R. K., SHCHEPETIEVA N. P., MASTRYUKOVA T. A. — Zh. Obshch. Khim., 1980, 50, 12, 2676—80 ; CA, 1981, 95, 43227 h.
8. COSTELLO A. T., THOMPSON R. — Brevet englez (UK Pat. Appl.) 2052503, 1981 ; CA. 1981, 95, 63693 K.
9. OLEKSYSZYN J., TYKA ROMAN, MASTALERZ P. — Brevet polonez, 105164, 1979 ; CA. 1981, 95, 98024 v.
10. ANGELOW KH., KHRISTOV V. — Dokl. Bolg. Akad. Nauk, 1981, 34, 1, 67—9 ; CA. 1981, 95, 115675 c.
11. CHIARINO D. și colab. — Brevet Eur. Pat. Appl., 27597, 1981 ; CA. 1981, 95, 115748 d.
12. * * * — Grelan Pharmaceutical Co. Ltd., Jpn. Kokai Tokyo Koho, 8161395, 1981 ; CA. 1981, 95, 132955 m.
13. BORNATSCH W. G., LEVERENZ K. — Brevet Ger. Offen, 2928136 ; CA. 1981, 95, 25266 r.
14. * * * — Grelan Pharmaceutical Co. Ltd. Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 8110198, 1981 ; CA. 1981, 95, 98020 r.

15. YOKOTA Y., MURAKAWA T., NISHIDA M. — J. Antibiot., 1981, 34, 7, 876—83 ; CA. 1981, 95, 91620 c.

16. MONSANTO CO. — Brevet austriac, 362615, 1981 ; CA. 1981, 95, 92361 f.

17. ENGELHARDT F., HINTERMEIER K., FRIEDRICH H., MARTINI TH. — Brevet Ger. Offen., 2948183, 1981 ; CA. 1981, 95, 99274 p.

18. CHATTHA M. — Brevet Eur. Pat. Appl., 29683, 1981 ; CA. 1981, 95, 117175 p.

19. LUTHER D., ABENDROTH H. C., KOCH H. — Isotopenpraxis, 1981, 17, 2 46—9 ; CA. 1981, 95, 41764.

20 MARKHAEVA V. P., BARCHAN G. P., ERDYNEEV N. S. — Izv. Ser.-Kauk Nauchn. Vyssh. SHK. Estestv. Nauki, 1981, 1, 60—3 ; CA. 1981, 95, 81126.

21. BLAGOEV B., GAUDEMAR-BARDONE F., MLADENOVA M. — Organometalliques Fonct. Ambidents, Recl. Commun. Colloq. Fr. Bulg., 1980, 169—203 ; CA. 1981, 95, 81055 h.

22. KOLTUNOVA T. E., PETROVA L. N., RYABOI V. L., YANIS N. A. — Brevet U.R.S.S., 818653, 1981 ; CA. 1981, 95, 118868 e.

23. STURTZ G., PENSEC TH., GANTIER J. C. — Brevet Eur. Pat. Appl., 23173, 1981 ; CA. 1981, 95, 118883 e.

24. PAKHOLKOV V. S., RYCHKOV V. N., ABRAMOV N. V. — Deposited Doc. 1980, SPTL. 485, hp-D 80 ; CA. 1981, 95, 157245 t.

25. ZUCHI GH., MORAIT GH. — Rev. Chim., 1977, 28, 6, 571.

26. ZUCHI GH., MORAIT GH., CHIRALEU F. — Rev. Chim., 1976, 27, 9, 791.

Articol intrat în redacție la 29.II.1988

Indicele de clasificare : 615.739.169.2

SUMMARY

Gh. Zucchi — SPECTRAL STUDIES IN THE PHOSPHORIC ACID CLASS. IN. UV SPECTRAL STUDIES OF PHOSPHORIC DERIVATIVES OF O-, P-HYDROXYBENZALDEHYDE, AND P-DIMETHYLAMINOBENZALDEHYDE.

A spectral study was carried out, in the UV range, of 17 monothyl phosphonic derivatives, in relation to solvents, concentration and pH. These products were obtained by condensation of alyphatic amines (n- and isopropylamine, n- and isobuthylamide, and betahydroxyethylenamine), with o-, p-hydroxybenzylaldehide, and p-dimethylaminobenzaldehide. The resulting Schiff bases were further condensed with diethyl-phosphide, and the final products were recrystallized with organic solvents. The spectrograms were recorded with an automated spectrophotometer (UV-VIS type) in the 54 000—13 000 cm^{-1} range, with 1 cm cuvettes. The spectrograms showed variations of the optical density, in accordance with the change in the position of OH groups, and the apparition of $-N(CH_3)2$ radical. The substitution of the phenyl radical with a hydroxyl group will determine bathocromic effects of the optical density in alkali environments, due to the formation of the phenoxid ion. Accentuated protonation of the derivatives containing the p-dimethyl amino group will determine the apparition of hipocromic effects, which can be explained by a weak conjucation of the p- type between the electrons of the nitrogen atom and the electrons of the aromatic sextet.

РЕЗЮМЕ

Г. Зуки — СПЕКТРАЛЬНАЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В КЛАССЕ ФОСФОННЫХ КИСЛОТ. IX. СПЕКТРАЛЬНОЕ У. Ф. ИССЛЕДОВАНИЕ ФОСФОННЫХ АСТЕРОВ ДЕРИВАТОВ ОТ О-, Р- ГИДРОКСИ-БЕНЗАЛЬДЕХИДА И Р-ДИМЕТИЛАМИНОБЕНЗАЛЬДЕГИДА.

Осуществилась спектральное изучение УФ 17 дериватов фосфонных, моноэтиловых, в зависимости растворителя, концентрации и pH. Эти вещества получены конденсацией некоторых алифатных аминов (- и изопропиламина, - и изобутиламина' -гидроксиметилена) с о-, р-гидроксибензалдегида и р-диметиламинобензалдегида. Основы Скифф полученные далее конденсировались диетильным фосфитом и окончательные составляющие рекристализированы из органических солвентах.

Спектрограммы записаны на автоматическом спектрофотометре УВ-ВИС, в области 54 000—13 000 $см^{-1}$, в ванных 1 см, они проявили колебания оптической плотности, одновременно с изменением расположения групп —ОН и появления радикала — $N(CH_3)2$.

Субституция фенильного радикала гидроксилом ведет к басокромным эффектам оптической плотности в алкалинной среде, из-за образования феноксид иона. Усиленное протинорованые дериватов, содержащие группу р-диметил-амино — определяет появление гипокромных эффектов, которые объясняются слабым конжугированием п- среди электронов атома азота и электронов ароматичного секстета.

Separarea și detecția unor vitamine pe silicagel R fluorescent prin cromatografia pe strat subțire

C. Măruțoiu*, C. Sîrbu**, Miloslava Nemeș*
R. V. Săndulescu***

* Institutul de Chimie Cluj-Napoca
** Facultatea de Mecanică, Institutul Politehnic Cluj-Napoca
*** Laboratorul pentru Controlul Medicamentelor, Oficiul Farmaceutic Cluj

REZUMAT

În lucrare sînt prezentate rezultatele obținute la separarea unui amestec de vitamine pe straturi cu silicagel R de înaltă eficiență și luminofori anorganici. Ca fază mobilă s-au utilizat sistemele următoare: acid acetic — acetonă — metanol — benzen (1:2:4:13) și ciclohexanonă — eter etilic (4:1). Detecția s-a făcut în lumină UV la 254 și 366 nm.

Vitamine
Analiză chimică
Cromatografie în straturi subțiri

Compușii separați prin cromatografia pe strat subțire (CSS), care absorb în ultraviolet și a căror emisie nu este în vizibil, pot fi detectați (vizualizați), utilizînd straturi subțiri amestecate — impregnate cu luminofori. Luminoforii sînt pulberi cristaline anorganice (1) sau compuși organici (2) care transformă energia radiantă incidentă (de obicei din domeniul ultraviolet în lumină vizibilă). În acest caz, stratul subțire apare fluorescent (culoarea fiind dictată de luminoforul folosit), iar compușii separați apar de cele mai multe ori sub formă de pete (spoturi) întunecate. Sensibilitatea acestei metode depinde de mai mulți factori, printre care decisivi sînt absorbtivitățile molare și coincidența dintre spectrul de excitație al luminoforului utilizat și spectrele de absorbție ale substanțelor ce urmează să fie analizate. Evident, sursa de lumină ultravioletă trebuie să emită în același domeniu (3).

În acest scop s-a utilizat o gamă foarte largă de luminofori și diverse surse de lumină ultravioletă (1, 2, 4—6). Trebuie subliniat, însă că majoritatea luminoforilor anorganici utilizați cu excepția vanadatului de itriu (7), fluorogermanatului de magneziu (8) și a germanatului de zinc și magneziu (9) sînt puțin rezistenți la acizi și baze. Labilitatea față de acizi și baze este defavorabilă, deoarece sistemele de acizi sînt adesea alese ca fază mobilă, iar pulverizarea cu acid sulfuric este un procedeu de rutină în cromatografia pe strat subțire. Luminoforii labili la acizi sau baze sînt dizolvați sau descompuși în timpul developării sau a procesului de pulverizare.

În această lucrare se compară rezultatele obținute privind separarea și detecția unor vitamine pe plăci cu silicagel R impregnat cu luminofori pe bază de aluminat de bariu și magneziu și aluminat de bariu și zinc activați cu europiu. Acești luminoferi se caracterizează printr-o fluorescență albastră atît la 254, cît și la 366 nm precum și printr-o totală indiferență la acizi și baze.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

S-au preparat plăci pe suport de sticlă de dimensiuni 20 × 20 cm cu o grosime a stratului subțire de 0,5 mm cu ajutorul unui aparat manual de întins straturi subțiri (Institutul de Chimie, Cluj-Napoca), utilizînd o suspensie preparată în felul următor. Într-o moară cu bile s-au omogenizat timp de 20 minute 100 g silicagel R de înaltă eficiență (granulația mai mică decît 10 μm) și 8 g pulbere de aluminat de bariu și magneziu activat cu europiu sau 8 g aluminat de bariu și zinc activat cu europiu. După această omogenizare uscată se adaugă 200 ml soluție fierbinte de agar-agar : amidon (2:1 g/g) într-un raport procentual de 3% și se continuă amestecarea încă 20 minute. Suspensia astfel obținută se întinde pe plăci de sticlă, după cum s-a arătat anterior și se lasă să se usuce la temperatura camerei pînă a doua zi.

Soluții 0,5% s-au preparat din următoarele vitamine : vitamina A, B_1, B_2, B_6, C, D_2 și E. Din acestea sau din soluții diluate s-au aplicat pe plăci 2 sau 3 μl cu ajutorul unor micropipete Brand.

Developările s-au efectuat în cameră N nesaturată prin tehnica ascendentă testînd mai multe sisteme de solvenți (10, 11). Dintre acestea cele mai potrivite privind separarea vitaminelor studiate sînt redate în tabelele I și II, alături de valorile hR_f obținute.

După developare, pe o distanță de 10 cm, plăcile au fost uscate într-un curent de aer cald, apoi au fost examinate în lumină ultravioletă cu ajutorul unei lămpi de tip Camag. Culorile obținute atît la 254, cît și la 366 nm sînt redate, de asemenea, în tabelele I și II.

Tabelul I

Separarea și detecția unor vitamine pe silicagel R fluorescent impregnat cu aluminat de bariu și magneziu activat cu europiu

Nr. crt.	*Denumirea compusului*	hR_f		*Culoarea la 254 și 366 nm*
		A	*B*	
1	Vitamina A	86	46	mov deschis
2	Vitamina B_1	3	6	albastră deschis
3	Vitamina B_2	70	0	galbenă
4	Vitamina B_6	40	56	mov
5	Vitamina C	63	41	albastră-mov
6	Vitamina D_2	94	68	mov-închis
7	Vitamina E	100	100	mov-închis

A) Acid acetic : acetonă : metanol : benzen (1 : 2 : 4 : 13)
B) Ciclohexanonă : eter etilic (4 : 1).

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Deși este dificil să comparăm cele două tipuri de plăci fluorescente din punctul de vedere al culorilor obținute (se obține același număr de culori distincte), se constată, însă, o diferență semnificativă privind va-

Tabelul I

Separarea și detecția unor vitamine pe silicagel R fluorescent impregnat cu aluminat de bariu și zinc activat cu europiu

Nr. crt.	*Denumirea compusului*	*hRf*		*Culoarea la 254 și 366 nm*
		A	*B*	
1.	Vitamina A	90	65	galbenă-portocalie
2.	Vitamina B_1	2	12	mov-albastră
3.	Vitamina B_2	67	0	galbenă-intensă
4.	Vitamina B_6	37	78	mov-intensă
5.	Vitamina C	58	38	mov
6.	Vitamina D_2	92	88	gri-închis
7.	Vitamina E	97	100	gri-închis

A) Acid acetic : acetonă : metanol : benzen (1 : 2 : 4 : 13)
B) Ciclohexanonă ; eter etilic (4 : 1).

lorile hR_f. Mai mult, modificarea valorilor hR_f nu se realizează în același sens atunci cînd se trece de la un tip de placă la altul. Astfel, dacă vitaminele B, C, D_2 și E au valori hR_f mai mari, pentru sistemul de solvenți (A), pe plăci impregnate cu aluminat de bariu și magneziu, pentru vitamina A se constată o inversare, adică valoarea hR_f este mai mare pe plăcile impregnate cu aluminat de bariu și zinc. În cazul sistemului (B) valorile hR_f sînt mai mari pe plăcile impregnate cu aluminat de bariu și zinc cu excepția vitaminei C.

De asemenea, este dificil de ales între cele două sisteme de solvenți, deoarece ambele realizează o separare totală a amestecului de vitamine studiat, totuși sistemul acid acetic : acetonă : metanol : benzen (1:2:4:13) este recomandabil întrucît nu lasă nici un component la start.

Avînd în vedere selectivitatea realizată atît prin procesul de separare, cît și culorile relativ diferite obținute prin detecția în ultraviolet pe aceste plăci fluorescente, precum și sensibilitatea ridicată — limita de detecție vizuală a fost de 0,1—10 μg/spot — această metodă poate fi utilizată în analizele de rutină a unor preparate farmaceutice (Cavit, 9-Vita etc.), precum și în studiile de puritate și stabilitate ale acestor compuși biologici de importanță esențială.

BIBLIOGRAFIE

1. SĂRBU C., MARUȚOIU C., HEGEDÜS Z. — Rev. Chim. (Buc.), 1986, 37, 4, 330.
2. SĂRBU C., MARUȚOIU C. — Rev. Chim. (Buc.), 1986, 37, 5, 324.
3. HEZEL U. — Angew. Chem., 1973, 85, 334.
4. TAMURA Z. — Talanta, 1972, 19, 573.
5. NAKAMURA H., TAMURA Z. — J. Chromatogr., 1974, 96, 195.
6. NAKAMURA H., TAMURA Z. — J. Chromatogr., 1974, 96, 211.
7. OKUMURA T. — J. Chromatograph., 1980, 184, 37.
8. SĂRBU C., HEGEDÜS Z., MARUȚOIU C. — Brevet R.S.R., nr. 76495, 1980.
9. MARUȚOIU C., SĂRBU C., HEGEDÜS Z. — Brevet R.S.R., nr. 83846, 1984.
10. DAVIDEK J., BLATTNA J. — J. Chromatogr., 1962, 7, 204.
11. HOSHMI M. H., CHUGHTAI F. R., CHUGHTAI M. I. D. — Mikrochim. Acta 1969, 951.

Articol intrat în redacție la 4.VIII.1987.

Indicele de clasificare : 615.356:545.844

SUMMARY

C. Măruțoiu, C. Sîrbu, Miroslava Nemeș, R. V. Săndulescu — SEPARATION AND DETECTION OF VITAMINS ON R-FLUORESCENT SILICA GEL BY THIN-LAYER CHROMATOGRAPHY

The authors present the results obtained in the separation of a mixture of vitamins on layers of R silica gel of high efficiency, and on anorganic luminophores. As a mobile phase the authors have used the following systems: acetic acid — acetone — methanole — benzene (1:2:4:13), and cyclohexanone — ethyl ether (4:1). The detection was made with UV light at 254 and 366 nm.

РЕЗЮМЕ

К. Мэруцою, К. Сырбу, Мирослава Немеш, Р. В. Сэндулеску — СЕПАРАЦИЯ И ВЫЯВЛЕНИЕ ВИТАМИНОВ НА ФЛЮОРЕСЦЕНТОМ СИЛИКАГЕЛЕ R ПРИ ПОМОЩИ ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

В данной работе излагаются результаты, полученные при сепарации смес витаминов по слоям с цомощью силикагеля R высокой аффективности и неорганических люминофоров. В качестве переходной фазы применялись следующне системы: ускусная кислота — ацетон — метанол — бензол (1 : 2 : 4 : 13) и циклогексанон — этиловый эфир (4 : 1). Выявление производилось в ультрафиолетовом освещении 254 и 366 нм

REFERAT

FOTOFOSFORILAREA RODOPSINEI DE CĂTRE KINOZA RECEPTORULUI β-ADRENERGIC, **J. L. Benovic, F. Mayoe** jr., **R. L. Somers,** *Nature*, 321, 26 June 1986, p. 869

Receptorul β-adrenergic și rodopsina (moleculă proteică fotosensibilă) au secvențe de aminoacizi similare și configurații spațiale asemănătoare. Expunerea receptorului β-adrenergic (AR) la agoniști stimulatori cît și „adaptarea la lumină" a rodopsinei conduc la fenomenul de desensibilizare care implică, ca substrat biochimic, fosforilarea celor 2 receptori. Se știa că rodopsina e fosforilată de o kinoză specifică, numită rodopsinkinoza (RK), care fosforilează numai forma oxidată a rodopsinei. Se știa, de asemenea, că o enzimă analoagă numită kinaza receptorului β-adrenergic (ARK) fosforilează forma ocupată de agonist a receptorului β-adrenergic. Autorii acestui articol demonstrează că kinoza receptorului β-adrenergic este de asemenea capabilă să fosforileze rodopsina, reacția fiind fotodependentă.

Mai mult, ei arată că rodopsinkinoza poate fosforila, la rîndul ei, forma ocupată de agonist a receptorului β-adrenergic. În ceea ce privește fosforilarea rodopsinei, rodopsinkinoza fosforilează rodopsina în 9 locuri diferite, 7 din cele 9 locuri fiind dispuse spre capătul carboxi al rodopsinei. Locurile de fosforilare sînt bogate în serină și reonină.

Secvența de aminoacizi a receptorului β-adrenergic indică o regiune bogată în freonină și serină, asemănătoare spațial, spre capătul carboxi, dar locurile precise de fosforilare nu sînt cunoscute.

Cercetări arată cu fosforilarea rodopsinei oxidate de către rodopsinkinoză pare a duce la atenuarea interacției ei cu transducina. Fosforilarea receptorului de ARK ca răspuns la ocuparea cu agonist a receptorului pare a conduce la diminuarea cuplării acestuia din urmă cu proteina reglatoare guanin nucleotidică, fenomen care, la rîndul lui, este asociat cu atenuarea capacității de răspuns a adenilat ciclazei.

Recent, aceiași autori arată că desensibilizarea receptorului 1 (un receptor cuplat cu sistemul de transmitere a semnalelor fosfatidil inositol —Ca^{2+}) este de asemenea asociată cu fosforilarea lui.

Gabriela Văduva

Efectul hepatoregenerativ al medicamentului „Tonobil" în ciroza experimentală

E. Bordaş, P. Petcu *, Ecaterina Andronescu *, A. Zeic

Institutul de Igienă şi Sănătate Publică ;
Catedra de Botanică Farmaceutică *, I.M.F., Cluj-Napoca

REZUMAT

S-a urmărit, pe şobolani albi, persistenţa acţiunii pozitive a medicamentului Tonobil, *în hepatita cronică agresivă cirogenă, indusă cu tetraclorură de carbon.*

Studiile s-au efectuat pe trei loturi de animale : intoxicat cu tetraclorură de carbon şi sacrificat după 10 zile, fără tratament ; intoxicat şi sacrificat după 30 zile, fără tratament şi intoxicat, tratat 10 zile cu Tonobil în doză de 100 mg/zi/animal şi sacrificat după 20 zile.

Sub acţiunea medicamentului Tonobil modificările biochimice — urinare şi morfologice — hepatice induse cu tetraclorură de carbon, au dispărut aproape în totalitate, faţă de loturile netratate, care au prezentat o revenire parţială.

Rezultatele obţinute pledează pentru o acţiune pozitivă a medicamentului în ciroză experimentală, care se menţine şi după întreruperea tratamentului.

Ciroza hepatică experimentală
Tratament
Plante medicinale

Într-o lucrare anterioară, am arătat că medicamentul Tonobil, cu acţiune colagogă, coleretică (2) şi regenerativă (3, 4), are efecte favorabile în hepatită cronică agresivă cirogenă, indusă cu tetraclorură de carbon, administrat după apariţia modificărilor hepatice (1). Acest efect favorabil a fost mai redus după administrarea medicamentului în perioada intoxicării animalelor, iar pretratamentul cu Tonobil nu a avut influenţă asupra modificărilor hepatice induse cu tetraclorură de carbon.

Pe baza acestor date, în lucrarea de faţă ne-am propus să urmărim persistenţa modificărilor pozitive induse de medicamentul Tonobil, în ciroză experimentală, pe şobolani albi.

MATERIAL ŞI METODĂ

Cercetările experimentale s-au efectuat pe 30 şobolani albi, femele şi masculi, cu greutate iniţială medie de 195 ± 15 g, ţinuţi în condiţii de vivariu. Animalele luate în studiu au fost împărţite în următoarele trei

loturi a cîte 10 animale : I. intoxicat cu tetraclorură de carbon, sacrificat după 10 zile, fără tratament ; II. intoxicat, sacrificat după 30 zile, fără tratament și III. intoxicat, tratat cu Tonobil 10 zile, sacrificat după 20 zile.

Tetraclorură de carbon s-a administrat zilnic, *per oral*, timp de 21 zile, în doză de 0,1 ml/zi/animal.

Tonobilul s-a administrat în doză de 100 mg/zi/animal, timp de 10 zile, după apariția modificărilor caracteristice hepatitei cronice agresive cirogene.

Înainte de sacrificare, de la fiecare animal s-a recoltat urina pe 24 ore din care s-a determinat : bilirubina, corpii cetonici, glucoza, proteinele, pH-ul și sîngele, cu ajutorul benzilor Bili-Labstix, AMES-Anglia.

După sacrificarea animalelor, la 10 zile, respectiv la 30 zile, după intoxicare și tratament, ficatul prelevat de la fiecare animal a fost fixat în formol, inclus în parafină, iar secțiunile de 7,0 μ colorate cu hematoxilină-eozină.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Animalele intoxicate cu tetraclorură de carbon, timp de 21 de zile și ținute fără tratament timp de 10 zile, înainte de sacrificare au prezentat : proteinurie (10 g/l ; +++/++++), glucozurie (14,0 mmol/l ; +), bilirubinurie (moderat crescut ; ++), cetonurie (1,5 mmol/l), hematurie (urme ; +) și un pH de 6,5 (tabelul I).

Lotul intoxicat timp de 21 zile și ținut fără tratament timp de 30 zile, a prezentat modificări biochimice mai reduse în urină : proteine (1,0 g/l ;++), glucoză (5,5 mmol/l ; urme), bilirubină (urme ; +), corpi cetonici (0,5 mmol/l), sînge (urme ; +) și un pH de 0,6.

Sub acțiunea medicamentului Tonobil, administrat timp de 10 zile, la animalele sacrificate după 20 zile de la acest tratament, modificările biochimice urinare au dispărut aproape în totalitate, cu excepția proteinuriei (0,3 g/l ; +), care la șobolani este un fenomen fiziologic (tabelul I).

Tabelul I

Proteinele, glucoza bilirubina, corpii cetonici, sîngele și pH—ul în urina animalelor intoxicate cu tetraclorură de carbon și tratate cu Tonobil

Lotul	*pH*	*Proteine g/l*	*Glucoză mol/l*	*Bilirubină*	*Corpi cetonici mmol/l*	*Sînge*
I. Intoxicat cu tetraclorură de carbon, sacrificat după 10 zile	6,5	+++/++++ 10,0	+ 14,0	++ moderat crescut	1,5	+ urme
II. Intoxicat și sacrificat după 30 zile	6,0	++ 1,0	5,5 urme	+ urme	0,5	+ urme
III. Intoxicat, tratat cu Tonobil și sacrificat după 20 zile	6,0	+ 0,3	—	—	—	—

La examenul histologic animalele intoxicate și sacrificate după 10 zile au prezentat modificări grave la nivelul ficatului, manifestate prin fibroză intra- și periportală, cu restructurarea parenchimului hepatic, distrofie hepatocitară și infiltrații cu polinucleare, macrofage și limfocite (fig. 1).

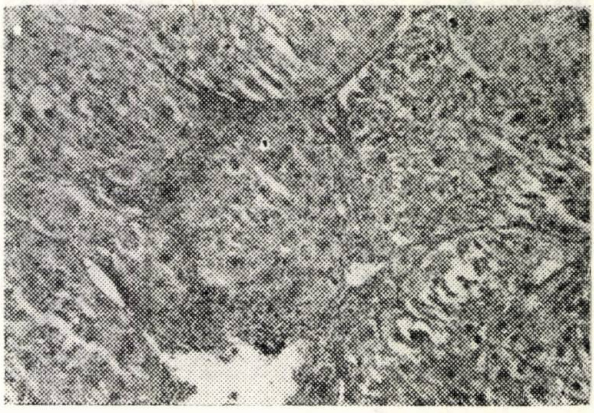


Fig. 1. — Ficat de șobolan intoxicat cu tetraclorură de carbon, netratat 10 zile, cu modificări caracteristice hepatitei cronice agresive cirogene. Colorație hematoxilină-eozină, × 200.

Animalele intoxicate cu tetraclorură de carbon timp de 21 zile și sacrificate după 30 zile, au prezentat modificări mai reduse la nivelul ficatului : distrofie vacuolară hepatocitară, infiltrații inflamatorii portale și periportale, cu persistența într-un grad mai redus al țesutului conjunctiv (fig. 2).

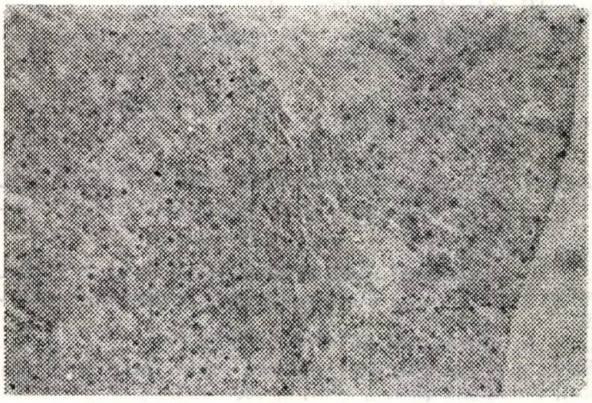


Fig. 3. — Ficat de șobolan intoxicat și tratat cu Tonobil 10 zile, sacrificat după 20 zile, cu infiltrații inflamatorii în spațiile porte și cu multe hepatocite binucleate. Colorația hematoxilină-eozină, × 200.

În hepatita cronică agresivă cirogenă, indusă cu tetraclorură de carbon la șobolani, există această fază reversibilă — pînă la 15 săptămîni de intoxicare — cînd sistarea administrării toxicului duce la diminuarea leziunilor fibrotice.

Administrarea medicamentului Tonobil timp de 10 zile, după apariția leziunilor caracteristice hepatice, sacrificînd animalele după 20 zile de la acest tratament, a diminuat semnificativ modificările hepatice : infiltrații inflamatorie în spațiile porte, înmulțirea celulelor Kupffer și

apariția într-un număr mare a hepatocitelor binucleate (fig. 3). Modificările au fost semnificativ mai reduse, față de animelele intoxicate și ținute în viață fără tratament, timp de 30 zile.

Aceste rezultate — biochimice și morfologice — pledează în favoarea acțiunii pozitive a Tonobilului în ciroză experimentală. Datele obți-

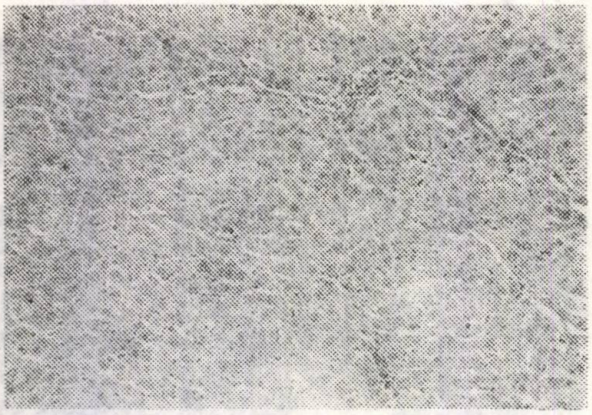


Fig. 2. — Ficat de șobolan intoxicat, netratat 30 zile, cu revenirea parțială a modificărilor de distrofie hepatocitară, fibroză și infiltrații inflamatorii. Colorație hematoxilină-eozină, × 200.

nute după 10 zile de tratament, sacrificînd animalele după 20 zile, arată că Tonobilul induce modificări pozitive persistente, după apariția modificărilor hepatice caracteristice hepatitei cronice agresive cirogene.

CONCLUZII

Medicamentul Tonobil, de origine vegetală, administrat în doză de 100 mg/zi/animal, timp de 10 zile la șobolani albi cu ciroză experimentală, induce modificări biochimice-urinare și morfologice pozitive persistente.

BIBLIOGRAFIE

1. BORDAȘ E., PETCU P., ANDRONESCU ECATERINA, ZEIC A. — Datele preliminare privind efectul medicamentului Tonobil în hepatită cronică agresivă cirogenă (trimis la Rev. Farmacia).
2. PETCU P. — Arch. Pharm., 1969, 9, 680—682.
3. PETCU P., URAY Z., BORDAȘ E., ANDRONESCU ECATERINA, BARBU SILVIA — Acțiunea medicamentului Tonobil asupra eritropoezei medulare, Farmacia (Buc.), 1987, 1, 55—59.
4. PETCU P., BORDAȘ E., URAY Z., ANDRONESCU ECATERINA, ZEIC A. — Modificări medulo-sanguine morfocitochimice, induse prin chimioterapie la șobolani tratați cu Tonobil, Farmacia (Buc.), 1987, 3, 129—132.

Articol intrat în redacție la 20.VI.1988.

Indicele de clasificare : 615.32 Tonobil—06:616.36—004—092.9

SUMARUL REVISTEI PE ANUL 1988

Referat general

Gh. Nuță — *Acțiunea antineoplazică a beta-carotenului și vitamina A (Retinolului)* . . . . . .

Lucrări originale. Cercetări experimentale

V. Stroescu, Al. Brezina, Michaela Constantinidi, D. Steflea, Șt. Cilianu, Gabriela Funieru, Viorica Tamaș, C. Leonte — *Cercetări experimentale privind acțiunea anticonculsivantă a trei compuși originali, derivați de benzamidă* 9

Șt. Tămășdan, Elena Cristea, Denisa Mihele, Al. Missir, Ileana Chiriță, Jana Soare — *Cercetări privind acțiunea unor noi tioureide asupra unor constante biochimice.* Nota I 19

Denisa Mihele, Elena Cristea, Șt. Tămășdan, Ileana Chiriță, Al. Missir, Jana Soare — *Cercetări privind acțiunea unor noi tioureide asupra unor constante biochimice la șobolan.* Nota II 25

H. Demian, I. Simiti — *Spectrometria de masă a tiazolului și derivaților lui* . 31

Gh. Morait, V. Turculeț, Laurența Petroniu — *Contribuții la determinarea clorpiraminei din produsul „Fehinizon"* 65

Jana Soare, Al. Missir, Ileana Chiriță, Elena Grigorescu, Elena Lehene, L. Morusciag — *Cercetări în seria acizilor alcoxibenzoici. Ureide ale acidului 3, 4, 5-trimetoxibenzoic.* Nota XI 75

S. E. Leucuța, Voichița Mureșan, Rodica Muntean, Felicia Teodor — *Studiul formulări și vitezei de dizolvare in vitro a piroxicamului din comprimate* 81

Aneta Verbuță, I. Mîndreci, Vera Huzum — *Cercetări în vederea obținerii unui sirop cu clorură de potasiu* 93

L. Armășescu — *Contrbuții la determinarea chimico-toxicologică a unor produși cu nucleu benzodiazepinic. Nota. I. Cercetarea cromatografică în strat subțire a clordiazepoxidului, diazepamului, medazepamului, nitrazepamului și oxazepamului* 99

Iuliana Popovici, Eliza Gafițanu, Ileana Cojocaru, V. Dorneanu, Anișoara Hrișcu, Mariana Vasilescu, Virginia Munteanu — *Corelații între modul de formulare și toleranța biologică locală a colirului cu azotat de pilocarpină 2%* 105

Elena Cristea, Denisa Mihele, Șt. Tămășdan, Jana Soare, Al. Missir, Ileana Chiriță — *Cercetări privind acțiunea unor noi tioureide asupra unor constante biochimice.* Nota III 111

I. Hăulică, M. Nechifor, Gh. Dănilă, V. Dorneanu, D. D. Brănișteanu, E. Teslaru — *Cercetări în seria metil-xantinelor. Nota V. Unele proprietăți farmacodinamice și farmacocinetice ale 2,2,2,-tricloro-1-(8-tiofilinil-hidrazino)-etanolului (TH-1506)* 37

Anișoara Hrișcu, Ursula Stănescu, A. Ionescu, Aneta Verbuță, Florica Gușetoaia — *Cercetarea acțiunii gastroprotectoare a unor fracțiuni extractive obținute din Hyperici Herba pe ulcere experimentale, la șobolani* . . 43

Aurelia Cristea, Liliana Drăghici, M. Petică — *Cercetări fitoterapeutice experimentale privind rectocolita hemoragică* 51

Ilona Kis, G. Rácz — *Conținutul în glicozide ale sitosterolului în frunzele de Xanthium spinosum și X. italicum* 55

D. Oţeleanu, Gh. Zuchi, Maria-Agnes Dimitriu — *Sinteza unor azometine: meta-nitrobenziliden-2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazoli* . . . 129
Elena Cristea, Denisa Mihele, Ana Carata, St. Tămăşdan, V. Rizea — *Cercetări farmacodinamice asupra unor forme farmaceutice cu extract de Matricaria chamomilla* 135
V. Chiorean, I. Feneşan, A. Hantz, Al. Al. Alexandri, R. Pop — *Studiul acţiunii inhibitoare asupra microorganismelor a 2-arilsulfonamido-2-tiono-5, 5-dimetil-1,3,2-dioxafosforinanilor* 143
Aneta Verbuţă, Iuliana Giurgea, Mariana Voitcu — *Cercetări privind înlocuirea tensidului din import cu un emulgator semisintetic indigen în unguentul „Saliform"* 151
Gh. Zuchi, Ileana Petrescu, Rodica Popescu — *Cercetări spectrale în clasa acizilor fosforici* VIII. *Studiul spectral în IR al unor esteri fosfonici mono- şi dietilici derivaţi de la unele aldehide aromatice* 157
M. Tămaş, M. Roşca — *Cercetări asupra saponinelor din speciile indigene de Solidago* 167
Lucreţia Istrătescu-Guţi — *Conţinutul în acid ascorbic la plantele din trunchiul Krinophyta* 173
Madelena Palade, Maria Alexandru, Adriana Hîrtan — *Cercetări privind izolarea unui constituent polifenolic de tip proantocianidinic din Equisetum maximum Lam. şi acţiunea sa pe celula vegetală* . . . 177
V. Bota, Alexandrina Oşan, I. Mathé — *Cercetări privind incidenţa şi tratamentul anemiei feriprive la muncitori care lucrează în industria chimică* 183
Rodica Vîlcu, Viorica Melzer, I. Ciocăzanu — *Stabilitatea chimică şi termică a piramidonului în corelaţie cu gradul de absorbţie în organism* . . 193
Iuliana Popovici, Steriana Braha, V. Dorneanu, Anişoara Hrişcu, Maria Vasilescu, Ileana Cojocaru, Alina Cojan, Ioana Bejan, Virginia Munteanu, Luiza Marin — *Agenţi stabilizanţi utilizaţi pentru optimizarea suspensiei oftalmice cu Indometacin 1%* 201
Iuliana Popovici, Steriana Braha, V. Dorneanu, Rodica Cuciureanu, Luiza Găureanu Marin, Viorica Trandafir, P. Gherasim — *Cercetări asupra unor geluri de colagen cu sulfametoxidiazina argentică utilizate în dermatologie* 207
M. Roşca, M. Tămaş — *Cercetări asupra produsului galegae herba* . . 217
Luminiţa Păunescu — *Derivaţi ai roşului neutru cu substanţe medicamentoase* 223
D. Bălălău, Vasilica Antonescu, Eufemia Ştefănescu, Elena Roşu, T. Stan — *Contribuţii la determinarea spectrofotometrică a unor nitroşi nitrozoderivaţi* 229
Gh. Zuchi — *Cercetări spectrale în clasa acizilor fosfonici.* IX. *Studiul spectral în ultraviolet al unor esteri fosfonici derivaţi de la o-, p- hidroxibenzaldehidă şi p- limetilaminobenzaldehidă* 253
C. Măruţoiu, C. Sîrbu, Miloslav Nemeş, R. V. Săndulescu — *Separarea şi detecţia unor vitamine pe silicagel R fluorescent prin cromatografia pe strat subţire* 247

Istoria farmaciei

M. Cotrău — *La bicentenarul morţii farmacistului Carl Wilhelm Scheele* . . 117
V. Bostănaru — *Farmacia din Dobrogea în perioada interbelică. Preocupări, opinii* 189

ORSZÁGOS MŰSZAKI INFORMÁCIÓS KÖZPONT ÉS KÖNYVTÁR

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные работы. Экспериментальные исследования

Стр.

Родика Вылку, Виорика Мелвер, И. Чокэзану — *Химическая и термическая устойчивость пирамидона в сравнении со степенью абсорбции в организме* 193

Юлиана Попович, Стериана Браха, В. Дорняну, Анишоара Хришку, Мария Василеску, Иляна Кожокару, Алина Кожан, Иоана Бежан, Вирджиния Мунтяну, Луиза Марин — *Стабилизирующие агенты, употребляемые для оптимизации офтальмического навеса с Индометацином 1%* 201

Юлиана Попович, Стериана Браха, В. Дорняну, Родика Кучуряну, Луиза Гэуряну Марин, Виорика Трандафир, П. Герасим — *Исследования по определеным гелям колагена с арджентичным сулфатометаксидиазином, употребляемые в дерматологии* 207

М. Рошка, М. Тэмаш — *Исследования по изделию алегае херба* . . . . . .

Луминица Пэунеску — *Дериваты красного нейтрального медикаментозными веществами* 223

Д. Бэлэлэу, Василика Антонеску, Еуфемия Штефэнеску, Елена Рошу, Т. Стан — *Вклады при спектрофотометрическом определении некоторых нитро- и нитродериватов* 229

Г. Зуки — *Спектральные исследования в классе фосфонных кислот. IX. Спектральное У. Ф. исследование фосфонных естеров дериватов от о-, р-гидрокси-бензалдегида и р- диметиламинобензалдегида* 235

К. Мэруцою, К. Сырбу, Милослав Немеш, Р. В. Сэндулеску — *Выделение и детекция определенных витаминах на силикагеле Р флуоресцент кроматографией на тонком слое* 247

Указатель журнала за 1988г.

Рецензии

Рефераты

SUMAR

Pag.

Lucrări originale. Cercetări experimentale

Rodica Vilcu, Viorica Melzer, I. Ciocăzanu — *Stabilitatea chimică și termică a piramidonului în corelație cu gradul de absorbție în organism* 193

Iuliana Popovici, Steriana Braha, V. Dorneanu, Anișoara Hrișcu, Maria Vasilescu, Ileana Cojocaru, Alina Cojan, Ioana Bejan, Virginia Munteanu, Luiza Marin — *Agenți stabilizanți utilizați pentru optimizarea suspensiei oftalmice cu Indometacin 1%* 201

Iuliana Popovici, Steriana Braha, V. Dorneanu, Rodica Cuciureanu, Luiza Găureanu Marin, Viorica Trandafir, P. Gherasim — *Cercetări asupra unor geluri de colagen cu sulfametoxidiazina argentică utilizate în dermatologie* 207

M. Roșca, M. Tămaș — *Cercetări asupra produsului* Galegae herba . . . 217

Luminița Păunescu — *Derivați ai roșului neutru cu substanțe medicamentoase* 223

D. Bălălău, Vasilica Antonescu, Eufemia Ștefănescu, Elena Roșu, T. Stan — *Contribuții la determinarea spectrofotometrică a unor nitro- și nitrozoderivați* 229

Gh. Zuchi — *Cercetări spectrale în clasa acizilor fosfonici. IX. Studiul spectral în ultraviolet al unor esteri fosfonici derivați de la o-, p-hidroxibenzaldehida și p-dimetilaminobenzaldehidă* 235

C. Măruțoiu, C. Sârbu, Miloslav Nemeș, R. V. Săndulescu — *Separarea și detecția unor vitamine pe silicagel R fluorescent prin cromatografia pe strat subțire* 247

Sumarul revistei pe anul 1988

Recenzii

Referate

„Cititorii din străinătate se pot abona prin ROMPRESFILATELIA — sectorul Export-Import presă P. O. Box 12—201 Telex 10376, București, Calea Griviței nr. 64—66".

EDITURA MEDICALĂ

I.P. Informația

Lei 10